

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jyseleca 100 mg Filmtabletten
Jyseleca 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jyseleca 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Filgotinibmaleat, entsprechend 100 mg Filgotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 100 mg Filmtablette enthält 76 mg Lactose (als Monohydrat).

Jyseleca 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Filgotinibmaleat, entsprechend 200 mg Filgotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 200 mg Filmtablette enthält 152 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Jyseleca 100 mg Filmtabletten

Beigefarbene, 12 x 7 mm große, kapselförmige Filmtablette, mit der Prägung „G“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen.

Jyseleca 200 mg Filmtabletten

Beigefarbene, 17 x 8 mm große, kapselförmige Filmtablette, mit der Prägung „G“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Colitis ulcerosa

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht mehr vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Filgotinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis oder Colitis ulcerosa hat.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis von Filgotinib beträgt für erwachsene Patienten 200 mg einmal täglich. Bei Erwachsenen mit einem erhöhten Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) oder maligne Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) beträgt die empfohlene Dosis 100 mg einmal täglich und kann im Fall einer unzureichenden Kontrolle der Erkrankung auf 200 mg einmal täglich erhöht werden. Bei einer Langzeitbehandlung sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Colitis ulcerosa

Induktionsbehandlung

Die empfohlene Dosis für eine Induktionsbehandlung beträgt 200 mg einmal täglich.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die während der ersten 10 Behandlungswochen keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen zeigen, kann eine Induktionstherapie mit Filgotinib 200 mg einmal täglich über 12 zusätzliche Wochen eine weitere Symptomlinderung bewirken (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach 22-wöchiger Behandlung keinen therapeutischen Nutzen der Behandlung zeigen, sollte Filgotinib abgesetzt werden.

Erhaltungstherapie

Die empfohlene Dosis für eine Erhaltungstherapie beträgt 200 mg einmal täglich. Bei Erwachsenen mit einem erhöhten Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) oder maligne Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) beträgt die empfohlene Dosis für eine Erhaltungstherapie 100 mg einmal täglich. Bei Auftreten eines Krankheitsschubs kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden. Bei einer Langzeitbehandlung sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Laborüberwachung und Dosiseinleitung oder -unterbrechung

Richtlinien für die Laborüberwachung und Dosiseinleitung oder -unterbrechung sind in Tabelle 1 dargestellt. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die $ANC < 1 \times 10^9$ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ANC diesen Wert wieder übersteigt.	Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten.
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die $ALC < 0,5 \times 10^9$ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ALC diesen Wert wieder übersteigt.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn der Hb-Wert < 8 g/dl ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald der Hb-Wert wieder über diesem Wert liegt.	
Lipid-Parameter	Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	12 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*Rheumatoide Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 65 Jahren und älter beträgt die empfohlene Dosis 100 mg einmal täglich und kann im Fall einer unzureichenden Kontrolle der Erkrankung auf 200 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer Langzeitbehandlung sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Colitis ulcerosa

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Alter von 65 Jahren und älter beträgt die empfohlene Dosis für die Induktionsbehandlung 200 mg einmal täglich und für die Erhaltungstherapie 100 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4). Bei Auftreten eines Krankheitsschubs kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden. Bei einer Langzeitbehandlung sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Filgotinib wird bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten zu dieser Altersgruppe vorliegen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $[CrCl] \geq 60$ ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl$ 15 bis < 60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen. Filgotinib

wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Filgotinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgotinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jyseleca kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wurde nicht untersucht, ob die Tabletten geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden dürfen, und es wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei folgenden Patienten sollte Filgotinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:

- Alter von 65 Jahren und älter
- Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Anamnese (wie z. B. aktuelle oder frühere langjährige Raucher)
- Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle maligne Erkrankung oder maligne Erkrankung in der Anamnese)

Immunsuppressiva

Die gemeinsame Anwendung von Filgotinib mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Tacrolimus, Biologika oder anderen Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

Infektionen

Bei Patienten, die Filgotinib erhielten, wurden Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, berichtet. Die am häufigsten auftretende schwerwiegende Infektion, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurde, war Lungenentzündung (Pneumonie) (siehe Abschnitt 4.8). Zu den opportunistischen Infektionen, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurden, zählen TB, ösophageale Candidiasis und Kryptokokkose.

Risiken und Nutzen einer Therapie sollten vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib bei folgenden Patienten abgewogen werden:

- Patienten mit chronischer oder rezidivierender Infektion
- Patienten mit Exposition gegenüber TB

- Patienten mit einer Anamnese einer schweren oder einer opportunistischen Infektion
- Patienten, die in Regionen mit endemischer TB oder endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben; oder
- Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sein können.

Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Filgotinib engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden. Wenn sich während der Behandlung mit Filgotinib eine Infektion entwickelt, ist der Patient engmaschig zu überwachen, und die Behandlung mit Filgotinib sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Patient auf eine antimikrobielle Standardtherapie nicht anspricht. Die Behandlung mit Filgotinib kann wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion unter Kontrolle ist.

Da Infektionen im Allgemeinen häufiger bei älteren Personen und Diabetikern auftreten, ist bei der Behandlung von älteren Patienten und Patienten mit Diabetes Vorsicht geboten. Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sollte Filgotinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Tuberkulose

Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib sollten Patienten auf TB untersucht werden. Filgotinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit latenter TB ist vor der Gabe von Filgotinib eine antimykobakterielle Standardtherapie einzuleiten.

Patienten sollten auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von TB untersucht werden, einschließlich Patienten, deren Testergebnis auf eine latente TB-Infektion vor Beginn der Behandlung negativ war.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis schien das Risiko für Herpes zoster höher zu sein bei Frauen, Patienten asiatischer Abstammung, Patienten ≥ 50 Jahre, Patienten mit Herpes zoster in der Vorgeschichte, Patienten mit chronischer Lungenerkrankung in der Vorgeschichte und Patienten, die mit Filgotinib 200 mg einmal täglich behandelt wurden. Wenn ein Patient Herpes zoster entwickelt, sollte die Behandlung mit Filgotinib vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Filgotinib sollten eine Untersuchung auf virale Hepatitis und die Überwachung auf eine Reaktivierung gemäß klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten, die sowohl auf Hepatitis-C-Antikörper als auch Hepatitis-C-Virus-RNA positiv getestet wurden, waren von klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA, waren von klinischen Studien ausgeschlossen.

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Filgotinib, erhielten, wurden Lymphome und andere maligne Erkrankungen berichtet. In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) mit Patienten, die 50 Jahre und älter waren, an rheumatoider Arthritis erkrankt waren und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde im Vergleich mit TNF-Inhibitoren unter Tofacitinib eine höhere Inzidenz von malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphom und nicht-melanozytärer Hautkrebs (*non-melanoma skin cancer*, NMSC), beobachtet.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, Patienten, die langjährige Raucher sind oder waren, oder Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. derzeitige maligne Erkrankung oder maligne Erkrankung in der Anamnese) sollte Filgotinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer, NMSC)

Bei Patienten, die mit Filgotinib behandelt wurden, wurden NMSCs berichtet. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird bei allen Patienten empfohlen, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs.

Hämatologische Anomalien

ANC < 1×10^9 Zellen/l (siehe Abschnitt 4.8) und ALC < $0,5 \times 10^9$ Zellen/l wurden in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis bei ≤ 1 % der Patienten und in klinischen Studien zu Colitis ulcerosa bei < 3 % der Patienten berichtet. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC < 1×10^9 Zellen/l, ALC < $0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder Hämoglobin < 8 g/dl festgestellt wurde, sollte eine Therapie nicht eingeleitet oder sollte diese vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Impfungen

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung oder unmittelbar vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, den Impfstatus, einschließlich prophylaktischer Impfungen gegen Herpes zoster, vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen zu überprüfen und aufzufrischen.

Lipide

Die Behandlung mit Filgotinib war dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipid-Parameter, einschließlich der Gesamtcholesterin- und High-Density-Lipoprotein-Spiegel (HDL-Spiegel) verbunden, während die Low-Density-Lipoprotein-Spiegel (LDL-Spiegel) leicht erhöht waren (siehe Abschnitt 4.8). Die LDL-Cholesterinwerte gingen bei der Mehrheit der Patienten, die unter Filgotinib mit einer Statin-Therapie begonnen hatten, wieder auf das Niveau vor Beginn der Behandlung zurück. Die Auswirkung dieser Erhöhungen der Lipid-Werte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht (zur Überwachung, siehe Abschnitt 4.2).

Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Bei Patienten, die Filgotinib erhielten, wurden schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet.

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) mit Patienten, die 50 Jahre und älter waren, an rheumatoider Arthritis erkrankt waren und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde im Vergleich mit TNF-Inhibitoren unter Tofacitinib eine höhere Inzidenz von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht-tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Filgotinib sollte daher bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, Patienten, die langjährige Raucher sind oder waren und Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Anamnese oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Venöse Thromboembolie (VTE)

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Filgotinib, erhielten, wurden tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet.

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) mit Patienten, die 50 Jahre und älter waren, an rheumatoider Arthritis erkrankt waren und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde im Vergleich mit TNF-Inhibitoren unter Tofacitinib eine dosisabhängige höhere Inzidenz von VTE, einschließlich tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), beobachtet.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ und „Maligne Erkrankungen“) sollte Filgotinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit anderen bekannten VTE-Risikofaktoren als den Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen sollte Filgotinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den VTE-Risikofaktoren außer den Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen zählen früher aufgetretene VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Anwendung hormoneller Kombinationskontrazeptiva oder Hormonsubstitutionstherapien oder angeborene Blutgerinnungsstörung.

Während der Behandlung mit Filgotinib sollten Patienten regelmäßig erneut untersucht werden, um die Veränderungen des VTE-Risikos beurteilen zu können.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen, und Filgotinib ist bei Patienten mit vermuteter VTE unabhängig von der Dosis abzusetzen.

Anwendung bei Patienten in einem Alter von 65 Jahren und älter

Unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos von MACE, malignen Erkrankungen, schwerwiegenden Infektionen und Mortalität jeglicher Ursache bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, das in einer großen randomisierten Studie mit Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) beobachtet wurde, sollte Filgotinib bei diesen Patienten nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Lactosegehalt

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Filgotinib

Filgotinib wird hauptsächlich durch Carboxylesterase 2 (CES2) metabolisiert, welche *In-vitro* durch Arzneimittel wie Fenofibrat, Carvedilol, Diltiazem oder Simvastatin gehemmt werden kann. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Auswirkungen von Filgotinib auf andere Arzneimittel

Filgotinib ist kein klinisch relevanter Inhibitor oder Induktor der meisten Enzyme oder Transporter, die häufig an Wechselwirkungen beteiligt sind, wie z. B. Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme) und UDP-Glucuronyltransferasen (UGT).

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Induktion von CYP2B6 durch Filgotinib nicht eindeutig. Eine *In-vivo*-Induktion kann nicht ausgeschlossen werden.

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Induktion oder Inhibition von CYP1A2 durch Filgotinib nicht eindeutig. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit CYP1A2-Substraten durchgeführt und daher ist die potenzielle *In-vivo*-Wirkung der gleichzeitigen Induktion und Inhibition von CYP1A2 durch Filgotinib nicht bekannt. Bei gemeinsamer Anwendung von Filgotinib und CYP1A2-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite ist Vorsicht geboten.

In einer klinischen pharmakologischen Studie wurde keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik des kombinierten Verhütungsmittels Ethinylestradiol und Levonorgestrel bei gleichzeitiger Anwendung mit Filgotinib festgestellt; eine Dosisanpassung von oralen Verhütungsmitteln ist daher nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und nach Beendigung der Behandlung mit Filgotinib für mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Filgotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf tierexperimentellen Studien kann sich Filgotinib schädlich auf die Gesundheit des Fetus auswirken und ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene / Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Jyseleca nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden eine verringerte Fertilität, eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Daten aus zwei dedizierten klinischen Studien der Phase 2 (MANTA und MANTA RAY, n = 240) zur Bewertung der Sicherheit für menschliche Hoden bei Männern mit entzündlichen Arthritis-erkrankungen und entzündlichen Darmerkrankungen zeigten hinsichtlich des Anteils von Patienten, die in Woche 13 (gepoolter primärer Endpunkt: Filgotinib 6,7 %, Placebo 8,3 %) und in Woche 26 eine Abnahme der Samenparameter gegenüber dem Ausgangswert um 50 % oder mehr aufwiesen, keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Des Weiteren zeigten die Daten über alle Behandlungsgruppen hinweg keine relevanten Veränderungen der Spiegel der Sexualhormone bzw. keine Veränderung der Samenparameter gegenüber dem Ausgangswert. Insgesamt deuteten diese klinische Daten nicht auf durch Filgotinib bedingte Auswirkungen auf die Hodenfunktion hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filgotinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Jyseleca über Schwindelgefühl und Vertigo berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Rheumatoide Arthritis

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (3,5 %), Infektion der oberen Atemwege (URTI, 3,3 %), Infektion des Harntrakts (UTI, 1,7 %), Schwindelgefühl (1,2 %) und Lymphopenie (1,0 %).

Colitis ulcerosa

Das bei mit Filgotinib behandelten Colitis ulcerosa-Patienten beobachtete allgemeine Sicherheitsprofil entsprach im Allgemeinen dem Sicherheitsprofil, das bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurde.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf klinischen Studien (Tabelle 2). Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Häufigkeit ^a	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Häufig	Infektion des Harntrakts (UTI) Infektion der oberen Atemwege (URTI)
Gelegentlich	Herpes zoster Pneumonie Sepsis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig	Lymphopenie
Gelegentlich	Neutropenie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Gelegentlich	Hypercholesterinämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindelgefühl
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Vertigo
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit
<i>Untersuchungen</i>	
Häufig	Verminderte Phosphorspiegel im Blut
Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

- a Die Häufigkeit basiert auf gepoolten Daten der placebokontrollierten Pre-Rescue-Phase (Woche 12), der FINCH 1- und 2-, und DARWIN 1- und 2-Studien von Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 200 mg Filgotinib erhielten. Die Häufigkeiten, die in der SELECTION-Studie bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die 200 mg Filgotinib erhielten, gemeldet wurden, standen im Allgemeinen im Einklang mit jenen, die in den Studien zu rheumatoider Arthritis gemeldet wurden.

Veränderungen der Laborwerte

Kreatinin

Unter Behandlung mit Filgotinib stieg das Serumkreatinin an. In Woche 24 der Phase-3-Studien (FINCH 1, 2 und 3) betrug der mittlere Anstieg (SA) des Serumkreatinins im Vergleich zum

Ausgangswert 0,07 (0,12) bzw. 0,04 (0,11) mg/dl für Filgotinib 200 mg bzw. 100 mg. Die mittleren Kreatininwerte blieben innerhalb des Normbereichs.

Lipide

Die Behandlung mit Filgotinib war mit dosisabhängigen Anstiegen der Gesamtcholesterin und HDL-Spiegel assoziiert, während die LDL-Spiegel leicht erhöht waren. Die LDL/HDL Quotienten blieben weitgehend unverändert. Die Änderungen der Lipidparameter wurden in den ersten 12 Wochen der Behandlung mit Filgotinib beobachtet und blieben danach stabil.

Serumphosphat

Während der Behandlung mit Filgotinib traten im Allgemeinen leichte, vorübergehende oder intermittierende sowie dosisabhängige Verringerungen der Serumphosphatkonzentrationen auf, die sich ohne Behandlungsunterbrechung wieder normalisierten. In Woche 24 der Phase-3-Studien (FINCH 1, 2 und 3) wurden bei 5,3 % bzw. 3,8 % der Patienten, die Filgotinib 200 mg bzw. 100 mg erhielten, Serumphosphatwerte von weniger als 2,2 mg/dl (untere Normgrenze) berichtet; es wurden keine Werte unter 1,0 mg/dl berichtet.

In placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer Basistherapie mit DMARDs (FINCH 1 und FINCH 2) wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen Serumphosphatwerte von weniger als 2,2 mg/dl bei 1,6 %, 3,1 % bzw. 2,4 % der mit Placebo, Filgotinib 200 mg bzw. Filgotinib 100 mg behandelten Gruppen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Rheumatoide Arthritis

In placebokontrollierten Studien mit einer Basistherapie mit DMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 und DARWIN 2) betrug die Infektionsrate über 12 Wochen in der Filgotinib-200-mg-Gruppe 18,1 % versus 13,3 % in der Placebo-Gruppe. In der MTX-kontrollierten FINCH 3-Studie betrug die Infektionsrate über 24 Wochen in der Filgotinib-200-mg-Monotherapie- und der Filgotinib-200-mg-plus-MTX-Gruppe 25,2 % bzw. 23,1 % versus 24,5 % in der MTX-Gruppe. Die gesamte expositionsadjustierte Inzidenzrate (EAIR) von Infektionen betrug unter Filgotinib 200 mg in allen sieben klinischen Phase-2- und -3-Studien (2.267 Patienten) 26,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre (PYE).

In placebokontrollierten Studien mit einer Basistherapie mit DMARDs betrug die Inzidenz schwerwiegender Infektionen über 12 Wochen unter Filgotinib 200 mg 1,0 % versus 0,6 % gegenüber Placebo. In der MTX-kontrollierten Studie FINCH 3 betrug die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion über 24 Wochen in der Filgotinib-200-mg-Monotherapie- und der Filgotinib-200-mg-plus-MTX-Gruppe 1,4 % bzw. 1,0 % versus 1,0 % in der MTX-Gruppe. Die gesamte EAIR von schwerwiegenden Infektionen für die Filgotinib-200-mg-Gruppe in allen sieben klinischen Phase-2- und -3-Studien (2.267 Patienten) betrug 1,7 pro 100 PYE. Die am häufigsten auftretende schwerwiegende Infektion war Lungenentzündung (Pneumonie). Die EAIR von schwerwiegenden Infektionen blieb unter einer Langzeit-Exposition stabil.

In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis traten bei Patienten ab 65 Jahren häufiger schwerwiegende Infektionen auf.

In placebokontrollierten Studien mit einer Basistherapie mit DMARDs betrug die Inzidenz von infektiösen Arzneimittelnebenwirkungen über 12 Wochen unter Filgotinib 200 mg versus Placebo: URTI (3,3 % versus 1,8 %), UTI (1,7 % versus 0,9 %), Pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) und Herpes zoster (0,1 % versus 0,3 %). Die Mehrzahl der Herpes-zoster-Inzidenzen betraf ein einziges Dermatom und war nicht schwerwiegend. Die gesamte EAIR von Herpes zoster betrug in allen sieben klinischen Phase-2- und -3-Studien (insgesamt 2 267 bzw. 1 647 Patienten mit 200 mg bzw. 100 mg Filgotinib) 1,6 bzw. 1,1 pro 100 PYE in der 200-mg-Gruppe bzw. in der 100-mg-Gruppe.

Colitis ulcerosa

Die Arten schwerwiegender Infektionen in den klinischen Studien zu Colitis ulcerosa waren im Allgemeinen vergleichbar mit jenen, die in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis in den Behandlungsgruppen mit Filgotinib-Monotherapie gemeldet wurden.

In den zwei placebokontrollierten Induktionsstudien betrug die Inzidenz schwerwiegender Infektionen 0,6 % in der Filgotinib-200-mg-Gruppe, 1,1 % in der Filgotinib-100-mg-Gruppe und 1,1 % in der Placebo-Gruppe. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie betrug die Inzidenz schwerwiegender Infektionen in der Filgotinib-200-mg-Gruppe 1 %, verglichen mit 0 % in der entsprechenden Placebo-Gruppe. In der Erhaltungsstudie betrug die Inzidenz schwerwiegender Infektionen in der Filgotinib-100-mg-Gruppe 1,7 %, verglichen mit 2,2 % in der entsprechenden Placebo-Gruppe.

Opportunistische Infektionen (außer TB)

In placebokontrollierten Studien zu rheumatoider Arthritis mit einer Basistherapie von DMARDs traten über 12 Wochen unter Filgotinib 200 mg oder Placebo keine opportunistischen Infektionen auf. In der MTX-kontrollierten Studie FINCH 3 betrug die Inzidenz von opportunistischen Infektionen über 24 Wochen 0, 0,2 % bzw. 0 in der Filgotinib-200-mg-Monotherapie-, der Filgotinib-200-mg-plus-MTX- bzw. der MTX-Gruppe. Die gesamte EAIR opportunistischer Infektionen für die Filgotinib-200-mg-Gruppe in allen sieben klinischen Phase-2- und -3-Studien zu rheumatoider Arthritis (2 267 Patienten) betrug 0,1 pro 100 PYE.

Übelkeit

Übelkeit war im Allgemeinen vorübergehend und wurde in den ersten 24 Wochen der Gabe von Filgotinib berichtet.

Kreatinphosphokinase

Dosisabhängige Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK) traten in den ersten 12 Wochen der Behandlung mit Filgotinib auf und blieben danach stabil. In Woche 24 der Phase-3-Studien (FINCH 1, 2 und 3) betrug der mittlere (SA) Anstieg der CPK im Vergleich zum Ausgangswert -16 (449), 61 (260) bzw. 33 (80) U/l für Placebo, Filgotinib 200 mg bzw. 100 mg.

In placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer DMARD Basistherapie (FINCH 1 und FINCH 2) über 12 Wochen wurden CPK-Erhöhungen > 5 x Obergrenze des Normbereichs (ULN) bei 0,5 %, 0,3 % bzw. 0,3 % Patienten in der Placebo-, der Filgotinib-200-mg- bzw. der Filgotinib-100-mg-Gruppe berichtet. Die meisten Anstiege > 5 x ULN erforderten kein Absetzen der Behandlung.

Erfahrungen aus Langzeit-Fortsetzungsstudien

Rheumatoide Arthritis

In der Langzeit-Fortsetzungsstudie DARWIN 3 erhielten Patienten, die an DARWIN 1 teilnahmen (N = 497), Filgotinib einmal täglich mit einer medianen Dauer von 5,3 Jahren, und Patienten, die an DARWIN 2 teilnahmen (N = 242), erhielten Filgotinib einmal täglich mit einer medianen Dauer von 5,6 Jahren. In der Langzeit-Fortsetzungsstudie FINCH 4 erhielten 1530 Patienten 200 mg Filgotinib einmal täglich und 1199 Patienten erhielten 100 mg Filgotinib einmal täglich über einen medianen Zeitraum von 1,5 Jahren. Das Sicherheitsprofil von Filgotinib war mit dem aus den Phase-2- und Phase-3-Studien vergleichbar.

Colitis ulcerosa

In der Langzeit-Fortsetzungsstudie (SELECTION LTE) bei Patienten, die an der SELECTION-Studie teilnahmen, erhielten die Patienten Filgotinib 200 mg (N = 871), Filgotinib 100 mg (N = 157) oder Placebo (N = 133) mit einer medianen Dauer von 55, 36 bzw. 32 Wochen. Das Sicherheitsprofil von Filgotinib war mit dem aus den SELECTION-Induktions- und -Erhaltungsstudien vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Filgotinib wurde in klinischen Studien nach einer Einzeldosis oder einmal täglichen Gabe von bis zu 450 mg ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten identifiziert.

Pharmakokinetische Daten für eine Einzeldosis von 100 mg Filgotinib an gesunden Probanden zeigen, dass ungefähr 50 % der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden und 90 % der Dosis innerhalb von 72 Stunden eliminiert werden. Es wird empfohlen, Patienten im Falle einer Überdosierung auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung einer Überdosierung mit Filgotinib besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen wie der Überwachung der Vitalzeichen sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib mithilfe einer Dialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AF04

Wirkmechanismus

Filgotinib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver und reversibler Inhibitor der JAK-Familie. JAKs sind intrazelluläre Enzyme, die Signale, ausgelöst durch die Bindung von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren, an die jeweiligen Rezeptoren auf der Zellmembran, weiterleiten. JAK1 ist wichtig für die Signalübertragung inflammatorischer Zytokine, JAK2 ist wichtig für die Regulation von Myelopoese und Erythropoese und JAK3 übt entscheidende Funktionen bei der Immunhomöostase und der Lymphopoese aus. In der Signalkaskade phosphorylieren und aktivieren JAKs Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (signal transducers and activators of transcription, STATs), welche die intrazelluläre Aktivität, einschließlich der Genexpression, modulieren. Filgotinib moduliert diese Signalkaskade, indem es die Phosphorylierung und die Aktivierung von STATs hemmt. In biochemischen Assays hemmte Filgotinib bevorzugt die Aktivität von JAK1 und zeigte eine > 5-fach höhere Potenz für JAK1 gegenüber JAK2, JAK3 und TYK2. In Assays mit humanen Zellen inhibierte Filgotinib bevorzugt die JAK1-/JAK3-vermittelte Signalkaskade, im Vergleich zu Zytokinrezeptoren, deren Signaltransduktion über Paare von JAK2 oder JAK2/TYK2 vermittelt werden. Der JAK1-/JAK3-Signalweg wird durch die heterodimeren Zytokinrezeptoren für Interleukin (IL)-2, IL-4 und IL-15, JAK1-/2-vermitteltes IL-6 und JAK1-/TYK2-vermittelte Typ-1-Interferone aktiviert. GS-829845, der primäre Metabolit von Filgotinib, war in *In-vitro*-Assays circa 10-fach weniger effektiv als Filgotinib, zeigte aber eine ähnliche bevorzugte Hemmung von JAK1. In einem *In-vivo*-Modell mit Ratten wurde die pharmakodynamische Wirkung insgesamt vorrangig vom Metaboliten gesteuert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hemmung der IL-6-induzierten STAT1-Phosphorylierung

Die Anwendung von Filgotinib führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der IL-6-induzierten STAT1-Phosphorylierung im Gesamtblut von gesunden Probanden. Die Anwendung von Filgotinib hatte keine Auswirkung auf die JAK2-assoziierte GM-CSF-induzierte STAT5-Phosphorylierung.

Immunglobuline

In den FINCH 1, 2 und 3 Studien blieben die medianen und die interquartilen Abweichungen für die IgG-, IgM- und IgA-Werte im Serum während der 24-wöchigen Behandlung mit Filgotinib bei

Patienten mit rheumatoider Arthritis, und während der 58-wöchigen Behandlung bei Patienten mit Colitis ulcerosa, weitgehend innerhalb der normalen Referenzbereiche.

Hämatologische Auswirkungen

In FINCH 1, 2 und 3 war bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Behandlung mit Filgotinib mit einer geringen, vorübergehenden Erhöhung der mittleren ALC-Werte assoziiert, die innerhalb der normaler Referenzbereiche blieb und bei fortgesetzter Behandlung bis Woche 12 allmählich auf oder nahezu auf die Ausgangswerte zurückging. In FINCH 1, 2 und 3 blieben die medianen Hämoglobinwerte während der 24-wöchigen Behandlung mit Filgotinib stabil innerhalb des Normbereichs. Eine leichte Abnahme der medianen Thrombozytenzahl trat innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung mit Filgotinib auf und blieb danach über 24 Wochen stabil. Die mediane Thrombozytenzahl blieb innerhalb des Normbereichs.

In SELECTION blieben bei Patienten mit Colitis ulcerosa die medianen Hämoglobinwerte während der 58-wöchigen Behandlung mit Filgotinib stabil.

C-reaktives Protein

Bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Filgotinib wurde eine Abnahme des C-reaktiven Protein-(CRP)-Spiegels im Serum beobachtet, die über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und über den 58-wöchigen Behandlungszeitraum bei Patienten mit Colitis ulcerosa anhielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib einmal täglich wurde in drei Phase-3-Studien (FINCH 1, 2 und 3) beurteilt. Dabei handelte es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) / der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2010 diagnostiziert wurden.

FINCH 1 war eine 52-wöchige Studie, in der 1 755 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurden, die unzureichend auf MTX angesprochen hatten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer stabilen Basistherapie mit MTX einmal täglich Filgotinib 200 mg, einmal täglich Filgotinib 100 mg, alle 2 Wochen Adalimumab, oder einmal täglich Placebo. In Woche 24 wurden die Patienten, die Placebo erhielten, erneut zu Filgotinib 100 mg oder 200 mg einmal täglich mit stabiler MTX Basistherapie bis Woche 52 randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 12 erreicht hatten.

FINCH 2 war eine 24-wöchige Studie, in der 448 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurden, die unzureichend auf bDMARDs angesprochen hatten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer stabilen Basistherapie mit konventionellen synthetischen DMARD(s) (csDMARD[s]; MTX, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin oder Leflunomid) einmal täglich Filgotinib 200 mg, einmal täglich Filgotinib 100 mg oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 12 erreicht hatten.

FINCH 3 war eine 52-wöchige Studie, in der 1 249 MTX-naive Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurden. Die Patienten erhielten Filgotinib 200 mg einmal täglich plus MTX einmal wöchentlich, Filgotinib 100 mg einmal täglich plus MTX einmal wöchentlich, oder Filgotinib 200 mg (Monotherapie) einmal täglich oder MTX (Monotherapie) einmal wöchentlich. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 24 erreicht hatten.

Klinisches Ansprechen

In Woche 2 wurden höhere ACR20-Ansprechraten im Vergleich zu Placebo oder MTX erreicht und das Ansprechen wurde bis Woche 52 aufrechterhalten.

Die Behandlung mit Filgotinib 200 mg führte bei den einzelnen ACR-Komponenten im Vergleich zur Placebo- oder MTX-Behandlung zu Verbesserungen, einschließlich der Anzahl an druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (tender und swollen joint count, TJC und SJC), der allgemeinen Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PGA) und den Arzt (PhGA), des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), der Schmerzbeurteilung und des High-Sensitivity-CRP (HS-CRP). In zwei der Phase 3-Studien (FINCH 1 und FINCH 2) wurde der Vergleich (mit Placebo) zusätzlich zu einer Basistherapie mit MTX oder csDMARD(s) durchgeführt (siehe oben).

Niedrige Krankheitsaktivität und Remission

In allen Phase-3-Studien erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Filgotinib 200 mg plus MTX oder einem anderen csDMARD behandelten Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität und/oder Remission ($\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ und $\text{DAS28-CRP} < 2,6$) in den Wochen 12 und 24 im Vergleich zu Patienten mit Placebo- oder MTX-Behandlung. In FINCH 1 war Filgotinib 200 mg gegenüber Adalimumab in Woche 12 hinsichtlich des $\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ nicht unterlegen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinisches Ansprechen in den Wochen 12, 24 und 52 in FINCH 1, 2 und 3

Behandlung	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naiv			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg Mono	MT X
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Woche											
ACR20 (Prozentanteil der Patienten)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	–	–	–	–	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (Prozentanteil der Patienten)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35††	19	62†††	57††	58††	46
52	62	59	59	–	–	–	–	62†††	59††	61†††	48
ACR70 (Prozentanteil der Patienten)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP $\leq 3,2$ (Prozentanteil der Patienten)											
12	50***###	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††§§§¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	–	–	–	–	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP $< 2,6$ (Prozentanteil der Patienten)											
12	34†††§§§¶¶¶	24†††§§	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***§§§¶¶	35***§§§	36	16	31†††	26††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶	43	46	–	–	–	–	53†††	43††	46†††	31
CDAI, Mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert											
12	-26,0†††	-23,3†††	-23,5	-20,3	-26,2†††	-23,8†††	-17,3	-27,8†††	-26,1†††	-27,5†††	-22,7
24	-30,6†††	-28,6†††	-28,4	-26,3	-30,9†††	-27,8††	-25,4	-31,3†††	-30,0†††	-31,3†††	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	–	–	–	–	-33,8†††	-31,9†	-33,6†††	-31,2

ADA: Adalimumab; bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FIL: Filgotinib; IR: inadäquater Responder; Mono: Monotherapie; MTX: Methotrexat; PBO: Placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (statistisch signifikante Differenz mit Korrektur für multiples Testen).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (nominaler p-Wert).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ versus Adalimumab für FINCH 1 (Nicht-Unterlegenheitstest, statistisch signifikant mit Korrektur für multiples Testen) (analysiert für DAS28-CRP $\leq 3,2$ und $< 2,6$, nur paarweise Vergleiche).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ versus Adalimumab für FINCH 1 (Nicht-Unterlegenheitstest, nominaler p-Wert) (analysiert für DAS28-CRP $\leq 3,2$ und $< 2,6$, nur paarweise Vergleiche).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ versus Adalimumab für FINCH 1 (Überlegenheitstest, nominaler p-Wert) (analysiert für ACR20/50/70 und DAS28-CRP $\leq 3,2$ und $< 2,6$, nur paarweise Vergleiche).

Anmerkung: Vergleiche wurden zusätzlich zu einer stabilen Basistherapie mit MTX (FINCH 1) oder csDMARD(s) (FINCH 2) durchgeführt.

Radiologisches Ansprechen

Die Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschädigung wurde anhand des modifizierten Total-Sharp-Scores (mTSS) und dessen Komponenten, dem Erosionsscore und dem Score für Gelenkspaltverschmälerung in den Wochen 24 und 52 in den Studien FINCH 1 und FINCH 3 beurteilt.

Bei Patienten, die unzureichend auf MTX ansprachen, führte die Behandlung mit Filgotinib plus MTX in Woche 24 zu einer statistisch signifikanten Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschädigung im Vergleich zu Placebo plus MTX (Tabelle 4). Die Analysen des Erosionsscores und des Scores für Gelenkspaltverschmälerung waren konsistent mit den Gesamtscores.

Tabelle 4: Radiologisches Ansprechen in den Wochen 24 und 52 in FINCH 1 und 3

Behandlung	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naiv			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg Mono	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Woche								
Modifizierter Total Sharp Score (mTSS), mittlere (SD) Änderung im Vergleich zum Ausgangswert								
24	0,13 (0,94)***	0,17 (0,91)***	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71)††	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	–	0,31 (1,81)†††	0,23 (1,11)††	0,33 (1,90)††	0,81 (3,09)
Anteil der Patienten ohne radiologische Progression^a								
24	88 %**	86 %	86 %	81 %	81 %†	77 %	83 %†	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 %††	76 %	77 %	71 %

ADA: Adalimumab; FIL: Filgotinib; IR: inadäquater Responder; Mono: Monotherapie; MTX: Methotrexat; PBO: Placebo.

a Keine Progression definiert als mTSS-Änderung ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus Placebo (statistisch signifikante Differenz mit Korrektur für multiples Testen).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (nominaler p-Wert).

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Die Behandlung mit Filgotinib 200 mg führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen anhand des HAQ-DI im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 5).

Tabelle 5: Mittlere Änderung des HAQ-DI in Wochen 12, 24 und 52 in FINCH 1, 2 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert

Behandlung	Mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naiv			
	FIL 200 m g	FIL 100 m g	AD A	PB O	FIL 200 m g	FIL 100 m g	PB O	FIL 200 m g + MT X	FIL 100 m g + MT X	FIL 200 m g Mono	MT X
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Woche											
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)											
Ausgangswert	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	- 0,69***	- 0,56***	- 0,61	- 0,42	- 0,55***	- 0,48***	- 0,23	- 0,85†††	- 0,77†††	- 0,76†††	-0,61
24	- 0,82†††	- 0,75†††	- 0,78	- 0,62	- 0,75†††	-0,60††	- 0,42	- 0,94***	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	- 0,85	-	-	-	-	- 1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA: Adalimumab; bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FIL: Filgotinib; IR: inadäquater Responder; Mono: Monotherapie; MTX: Methotrexat; PBO: Placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus Placebo (statistisch signifikante Differenz mit Korrektur für multiples Testen).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (nominaler p-Wert).

Gesundheitsbezogene Ergebnisse wurden anhand des Short-Form-36 Gesundheitsfragebogens (Short Form Health Survey, SF-36) erfasst. Die Gruppe der mit Filgotinib 200 mg plus MTX oder einem anderen csDMARD behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebo plus MTX/csDMARD oder MTX Gruppe in den Wochen 12 und 24 eine numerisch größere Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (Physical Component Summary Score, SF-36) und der Müdigkeit (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)) gegenüber dem Ausgangswert.

Langzeit-Wirksamkeit

DARWIN 3 war eine offene Langzeit-Fortsetzungsstudie mit Patienten, die an einer der Urheberstudien DARWIN 1 oder DARWIN 2 (Filgotinib versus Placebo, mit oder ohne MTX) teilgenommen haben, und die nach Ansicht des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung mit Filgotinib profitieren würden. Insgesamt nahmen 739 Patienten teil. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 5,4 Jahre und maximal 8 Jahre. Die gleichzeitige Anwendung von MTX während der DARWIN 3-Studie wurde zu allen Zeitpunkten für 70 % der Teilnehmer berichtet.

In Woche 396 betrug das ACR20/50/70-Ansprechen bei Patienten, die weiterhin Filgotinib mit oder ohne MTX erhielten (N=228/739), 87,3 %/65,4 %/47,8 %. In Woche 396 erreichten 75,5 % bzw. 62,8 % der Patienten, die weiterhin Filgotinib mit oder ohne MTX (N=196/739) erhielten, eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 (CRP) $\leq 3,2$) bzw. klinische Remission (DAS28 (CRP) $< 2,6$).

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib einmal täglich wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten kombinierten Phase-IIb/-III-Studie (SELECTION) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht (Mayo Clinic Score 6 bis 12, Endoskopie-Subscore ≥ 2 , Subscore für rektale Blutung ≥ 1 , Subscore für Stuhlfrequenz ≥ 1 und Subscore für Globale Beurteilung des Arztes ≥ 2). Die SELECTION-Studie umfasste zwei

Induktionsstudien (UC-1 und UC-2), gefolgt von einer Erhaltungsstudie (UC-3), mit einer Gesamt-Therapiedauer von 58 Wochen. Die Patienten durften Begleittherapien in gleichbleibender Dosierung anwenden, einschließlich oraler Aminosalicylate, oraler Kortikosteroide (prednisonäquivalente Dosis von bis zu 30 mg/Tag) und Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-MP oder Methotrexat).

UC-1 war eine 11-wöchige Induktionsstudie unter Beteiligung von 659 Patienten mit Colitis ulcerosa, die zuvor nicht mit Biologika behandelt worden waren und auf Kortikosteroide oder Immunmodulatoren unzureichend oder nicht mehr ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen aufwiesen. Die Patienten erhielten Filgotinib 200 mg einmal täglich (N = 245), Filgotinib 100 mg einmal täglich (N = 277) oder Placebo (N = 137). Zum Studienbeginn hatten 56 % einen endoskopischen Subscore von 3; 24 % erhielten nur orale Kortikosteroide, 23 % nur Immunmodulatoren, 7 % Kortikosteroide und Immunmodulatoren und 47 % weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren.

UC-2 war eine 11-wöchige Induktionsstudie unter Beteiligung von 689 Patienten mit Colitis ulcerosa, die zuvor mit Biologika behandelt worden waren und auf einen Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmer oder auf Vedolizumab unzureichend oder nicht mehr ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen aufwiesen. Die Patienten erhielten Filgotinib 200 mg einmal täglich (N = 262), Filgotinib 100 mg einmal täglich (N = 285) oder Placebo (N = 142). Zum Studienbeginn hatten 78 % der Patienten einen endoskopischen Subscore von 3; bei 85 % hatte zumindest 1 vorherige Therapie mit einem TNF-Antagonisten versagt, bei 52 % hatte Vedolizumab versagt und bei 43 % hatten mindestens 1 TNF-Antagonisten und Vedolizumab versagt; 36 % erhielten nur orale Kortikosteroide, 13 % nur Immunmodulatoren, 10 % Kortikosteroide und Immunmodulatoren und 41 % weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren.

Der primäre Endpunkt für UC-1 und UC-2 war der Anteil der Patienten, die in Woche 10 eine klinische Remission erreichten. Eine klinische Remission war definiert als ein MCS-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 (ein Endoskopie-Subscore von 0 ist definiert als normaler Befund oder inaktive Erkrankung und ein Subscore von 1 als Vorhandensein von Erythem, reduziertem Gefäßmuster und keine Sprödigkeit bzw. Blutung bei Berührung [„Friability“]), Subscore für rektale Blutung von 0 (keine rektale Blutung) und eine Abnahme des Subscores für Stuhlfrequenz um mindestens einen Punkt seit Studienbeginn, sodass ein Wert von 0 oder 1 erreicht wird. Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten MCS-Remission, endoskopische Remission und histologische Remission in Woche 10.

UC-3 war eine 47-wöchige Erhaltungsstudie unter Beteiligung von 558 Patienten mit Colitis ulcerosa, die aufgrund der Behandlung mit Filgotinib ein klinisches Ansprechen bzw. eine klinische Remission in Woche 10 in UC-1 (N = 320) oder UC-2 (N = 238) erreichten. Ein klinisches Ansprechen war definiert als eine Abnahme des MCS um ≥ 3 Punkte und eine Abnahme um ≥ 30 % im Vergleich zum Ausgangswert bei gleichzeitiger Abnahme des Subscores für rektale Blutung um ≥ 1 Punkt oder ein Absolutwert für rektale Blutung von 0 oder 1. Die Patienten durchliefen in Woche 11 eine erneute Randomisierung, um bis Woche 58 entweder ihre Filgotinib-Induktionsdosis oder Placebo zu erhalten. Wie in UC-1 und UC-2 durften die Patienten stabile Dosen von oralen Aminosalicylaten oder Immunmodulatoren anwenden, allerdings mussten Kortikosteroide 3 Wochen nach Eintritt in diese Studie ausgeschlichen werden. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 58 eine klinische Remission erreichten. Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren MCS-Remission, anhaltende klinische Remission, 6-monatige kortikosteroidfreie klinische Remission, endoskopische Remission und histologische Remission in Woche 58.

Klinische Ergebnisse

In den Studien UC-1 und UC-2 erreichte im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil der Patienten, die mit Filgotinib 200 mg behandelt wurden, in Woche 10 klinische Remission (Tabelle 6). Unter den Biologika naiven Patienten (UC-1) erreichte im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil der mit Filgotinib 200 mg behandelten Patienten in Woche 10 MCS--Remission, endoskopische Remission und histologische Remission (Tabelle 6).

Die Wirksamkeit in der Filgotinib-100-mg-Gruppe im Vergleich zu Placebo war weder in UC-1 noch in UC-2 in Woche 10 statistisch signifikant.

Tabelle 6: Anteil von Patienten, die in den Induktionsstudien UC-1 und UC-2 in Woche 10 die Wirksamkeitsendpunkte erreichten

Endpunkt n (%)	UC-1 Biologika-naiv N = 659			UC-2 Biologika erfahren ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandlungsdifferenz und 95%-KI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandlungsdifferenz und 95%-KI
Klinische Remission ^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %, 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %, 12,8 %) p = 0,0103
Versagen von sowohl TNF-Antagonisten als auch Vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS-Remission ^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %, 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1 %, 10,7 %)
Endoskopische Remission ^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %, 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5 %, 5,1 %)
Histologische Remission ^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %, 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %, 18,6 %)

KI: Konfidenzintervall; FIL: Filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score

a Biologika erfahren = Patienten, die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf, einen Verlust des Ansprechens auf oder eine Unverträglichkeit gegenüber einem TNF-Antagonisten oder Vedolizumab gezeigt hatten.

b Primärer Endpunkt: Klinische Remission war definiert als MCS-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 (ein Endoskopie-Subscore von 0 ist definiert als normaler Befund oder inaktive Erkrankung und ein Subscore von 1 als Vorhandensein von Erythem, reduziertem Gefäßmuster und keine Sprödigkeit bzw. Blutung bei Berührung [„Friability“]), Subscore für rektale Blutung von 0 (keine rektale Blutung) und eine Abnahme des Subscores für Stuhlfrequenz um mindestens einen Punkt seit Studienbeginn, sodass ein Wert von 0 oder 1 erreicht wird.

c Subgruppenanalyse basierend auf Patienten mit früherem Behandlungsversagen sowohl eines TNF-Antagonisten als auch von Vedolizumab.

d MCS-Remission war definiert als MCS ≤ 2 ohne einen einzelnen Subscore von > 1.

e Endoskopische Remission war definiert als endoskopischer MCS-Subscore von 0.

f Histologische Remission wurde anhand der histologischen Geboes-Scores beurteilt und war definiert als Grad 0 von ≤ 0,3, Grad 1 von ≤ 1,1, Grad 2a von ≤ 2A.3, Grad 2b von 2B.0, Grad 3 von 3,0, Grad 4 von 4,0 und Grad 5 von 5,0.

Der Anteil der Patienten in UC-1 und UC-2, die in Woche 10 klinisches Ansprechen erreichten, betrug bei mit Filgotinib 200 mg behandelten Patienten 66,5 % bzw. 53,1 %, verglichen mit 46,7 % bzw. 17,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

In der Erhaltungsstudie (UC-3) erreichte in Woche 58 im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil der mit Filgotinib 200 mg oder Filgotinib 100 mg behandelten Patienten eine klinische Remission. Der Anteil der Patienten, die eine klinische Remission erreichten, ist in Tabelle 7 aufgeführt. Im Vergleich zu Placebo erreichte in Woche 58 ein signifikant höherer Anteil der mit

Filgotinib 200 mg behandelten Patienten eine MCS-Remission, eine anhaltende klinische Remission, eine endoskopische Remission und eine histologische Remission.

Wichtige sekundäre Wirksamkeitsergebnisse für die Behandlung mit Filgotinib 100 mg im Vergleich zu Placebo waren in Woche 58 nicht statistisch signifikant.

Tabelle 7: Anteil von Patienten, die in der Erhaltungsstudie UC-3 in Woche 58 die Wirksamkeitseindpunkte erreichten

Endpunkt n (%)	Induktionstherapie mit FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlungsdifferenz und 95%-KI
Klinische Remission ^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) p < 0,0001
Biologika -naiv	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Biologika erfahren	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS-Remission ^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) p < 0,0001
Anhaltende klinische Remission ^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) p = 0,0024
Biologika-naiv	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Biologika erfahren	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6-monatige kortikosteroidfreie klinische Remission ^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) p = 0,0055
Biologika-naiv	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Biologika erfahren	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopische Remission ^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) p = 0,0157
Histologische Remission ^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

KI: Konfidenzintervall; FIL: Filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score

- a Primärer Endpunkt: Klinische Remission war definiert als MCS-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 (ein Endoskopie-Subscore von 0 ist definiert als normaler Befund oder inaktive Erkrankung und ein Subscore von 1 als Vorhandensein von Erythem, reduziertem Gefäßmuster und keine Sprödigkeit bzw. Blutung bei Berührung [„Friability“]), Subscore für rektale Blutung von 0 (keine rektale Blutung) und eine Abnahme des Subscores für Stuhlfrequenz um mindestens einen Punkt seit Beginn der Induktionsstudie, sodass ein Wert von 0 oder 1 erreicht wird.
- b Subgruppenanalyse basierend auf Teilnahme der Patienten an UC-1 (Biologika naiv) oder UC-2 (Biologika erfahren; TNF-Antagonisten und/oder Vedolizumab).
- c MCS-Remission war definiert als MCS ≤ 2 ohne einen einzelnen Subscore von > 1.
- d Anhaltende klinische Remission war definiert als klinische Remission sowohl in Woche 10 als auch in Woche 58.
- e Klinische Remission nach 6 Monaten ohne Anwendung von Kortikosteroiden war definiert als klinische Remission in Woche 58 bei Patienten, die zu Studienbeginn von UC-3 Kortikosteroide erhielten und vor Woche 58 mindestens 6 Monate lang keine Kortikosteroide erhielten.

- f Endoskopische Remission war definiert als endoskopischer MCS-Subscore von 0.
- g Histologische Remission wurde anhand der histologischen Geboes-Scores beurteilt und war definiert als Grad 0 von $\leq 0,3$, Grad 1 von $\leq 1,1$, Grad 2a von $\leq 2A.3$, Grad 2b von $2B.0$, Grad 3 von $3,0$, Grad 4 von $4,0$ und Grad 5 von $5,0$.

Endoskopisches Ansprechen

Endoskopisches Ansprechen war definiert als ein endoskopischer Subscore von 0 oder 1. Der Anteil der Patienten in UC-1 und UC-2, die ein endoskopisches Ansprechen erreichten, betrug in Woche 10 33,9 % bzw. 17,2 % bei Patienten, die Filgotinib 200 mg erhielten, verglichen mit 20,4 % bzw. 7,7 % bei Patienten, die Placebo erhielten. In UC-3 erreichten 40,7 % der Patienten, die Filgotinib 200 mg erhielten, in Woche 58 ein endoskopisches Ansprechen, verglichen mit 15,3 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Ergebnisse in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL)

Patienten, die Filgotinib 200 mg erhielten, berichteten über Anstiege (Verbesserungen) der Gesamtsumme und aller vier Domänen-Scores des Fragebogens über entzündliche Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ]; Darmsymptome, systemische Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit und soziale Funktionsfähigkeit) in Woche 10 von UC-1 und UC-2 sowie in Woche 58 von UC-3.

Langzeit-Fortsetzungsstudie

Patienten, die in Woche 10 von UC-1 oder UC-2 kein klinisches Ansprechen erreichten, hatten die Möglichkeit, in der SELECTION LTE-Studie unverblindet Filgotinib 200 mg zu erhalten. Nach 12 Wochen zusätzlicher Behandlung mit Filgotinib 200 mg in der SELECTION LTE-Studie betrug der Anteil der Patienten aus UC-1 und UC-2, die eine partielle MCS-Remission erreichten, 17,1 % (12/70) bzw. 16,7 % (15/90), und der Anteil der Patienten, die ein partielles MCS-Ansprechen erreichten, betrug 65,7 % (46/70) bzw. 62,2 % (56/90). Eine partielle MCS-Remission war definiert als ein partieller MCS ≤ 1 , und ein partielles MCS-Ansprechen war definiert als eine Abnahme des partiellen MCS von ≥ 2 und eine Abnahme des Scores gegenüber dem Beginn der Induktionsstudie um mindestens 30 % bei gleichzeitiger Abnahme des Subscores für rektale Blutung um ≥ 1 oder ein Absolutwert für rektale Blutung von 0 oder 1.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Filgotinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von chronischer idiopathischer Arthritis (einschließlich rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew, psoriatischer Arthritis und juveniler idiopathischer Arthritis) und bei Colitis ulcerosa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wurde Filgotinib schnell resorbiert und seine mediane maximale Plasmakonzentration wurde 2 bis 3 Stunden nach Dosierung bei Mehrfachdosierung erreicht; die medianen maximalen Plasmakonzentrationen seines primären Metaboliten GS-829845 wurden 5 Stunden nach Dosierung bei Mehrfachdosierung beobachtet. Die Filgotinib- und GS-829845-Expositionen (AUC) sowie $C_{\max}$ waren bei gesunden erwachsenen Probanden und Patienten mit rheumatoider Arthritis und Colitis ulcerosa ähnlich. Die Filgotinib- und GS-829845-Expositionen (AUC) sowie $C_{\max}$ sind im therapeutischen Dosisbereich proportional. Steady State-Konzentrationen von Filgotinib werden innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht, wobei es nach einmal täglicher Anwendung zu einer vernachlässigbaren Akkumulation kommt. Steady State-Konzentrationen von GS-829845 werden innerhalb von 4 Tagen erreicht, mit einer circa zweifachen Akkumulation nach einer einmal täglichen Filgotinib Dosis.

Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Exposition, wenn Filgotinib mit fettreicher oder fettarmer Nahrung im Vergleich zum nüchternen Zustand verabreicht wird. Filgotinib kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Expositionen gegenüber Filgotinib und GS-829845 im Steady-State sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter von Filgotinib und GS-829845 bei Mehrfachdosierungen nach oraler Anwendung von Filgotinib 200 mg unabhängig von Mahlzeiten bei erwachsenen Populationen

Parameter Mittelwert (% CV)	Rheumatoide Arthritis ^a		Colitis ulcerosa ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C _{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg•h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: Variationskoeffizient.

a Umfangreiche PK-Analysen der Studien FINCH 1, FINCH 2 und FINCH 3 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die einmal täglich 200 mg Filgotinib erhielten.

b Umfangreiche PK-Analysen der SELECTION-Studie bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die einmal täglich 200 mg Filgotinib erhielten.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Verteilung

Die Bindung von Filgotinib und GS-829845 an humane Plasmaproteine ist gering (zu 55–59 % bzw. 39–44 % gebunden). Das Blut-Plasma-Verhältnis von Filgotinib variierte zwischen 0,85 und 1,1, was auf keine bevorzugte Verteilung von Filgotinib und GS-829845 in die Blutzellen hinweist. Filgotinib und GS-829845 sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp.

Biotransformation

Filgotinib wird umfangreich metabolisiert, und es wurden etwa 9,4 % und 4,5 % einer oral verabreichten Dosis als unverändertes Filgotinib im Urin bzw. im Stuhl nachgewiesen. Filgotinib wird primär von CES2 und in geringerem Maße von CES1 metabolisiert. Sowohl CES2 als auch CES1 bilden GS-829845, einen aktiven zirkulierenden Metaboliten, der circa 10-mal weniger potent ist als die Ausgangssubstanz. In einer Studie zur klinischen Pharmakologie entfiel auf Filgotinib und GS-829845 der Großteil der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität (2,9 % bzw. 92 %). Es wurden keine weiteren wesentlichen Metaboliten identifiziert.

Da sowohl Filgotinib als auch GS-829845 zur Wirksamkeit beitragen, wurden deren Expositionen in einem Parameter zusammengefasst, AUC_{eff}. AUC_{eff} ist die Summe des AUC von Filgotinib und GS-829845 mit Korrekturen bezüglich des jeweiligen Molekulargewichts und der Potenzen.

Elimination

Circa 87 % der verabreichten Dosis wurden über den Urin als Filgotinib und dessen Metaboliten ausgeschieden und ca. 15 % der Dosis wurden im Stuhl ausgeschieden. Auf GS-829845 entfielen etwa 54 % der im Urin bzw. 8,9 % der im Stuhl nachgewiesenen Dosis. Die mittleren terminalen Halbwertszeiten von Filgotinib und GS-829845 betrugen etwa 7 bzw. 19 Stunden.

Andere besondere Patientengruppen

Gewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter

Körpergewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter hatten keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik (AUC) von Filgotinib oder GS-829845.

Ältere Patienten

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei den mittleren Filgotinib- und GS-829845-Expositionen (AUC und $C_{\max}$) zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und erwachsenen Patienten im Alter von < 65 Jahren beobachtet.

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Filgotinib und GS-829845 war bei Probanden mit leichten Nierenfunktionsstörungen (CrCl 60 bis < 90 ml/min) unverändert. Eine Erhöhung der Exposition mit Filgotinib-, GS-829845 und kombinierter AUC_{eff} (≤ 2 -fach) wurde bei Probanden mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 30 bis < 60 ml/min) beobachtet. Bei Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15 bis < 30 ml/min) erhöhte sich die Filgotinib-Exposition (AUC) um das 2,2-Fache und die GS-829845-Expositionen waren signifikant um das 3,5-Fache erhöht, was zu einem 3-fachen Anstieg der AUC_{eff} führte. Die Pharmakokinetik von Filgotinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Expositionen (AUC) von Filgotinib bzw. GS-829845 einzeln oder der kombinierten Exposition (AUC_{eff}) beobachtet. Die Pharmakokinetik von Filgotinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht.

Wirkung von Filgotinib auf andere Arzneimittel

Potenzielle Wechselwirkungen zwischen Filgotinib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 9 unten aufgelistet (Erhöhung ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, und keine Veränderung als „↔“; No-Effect-Grenzen sind 70 – 143 % soweit nicht anders angegeben).

Tabelle 9: Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen¹ mit Filgotinib

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten / Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelspiegel. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, $C_{\max}$	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Filgotinib
ANTIINFEKTIVA		
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin (600 mg einmal täglich) ² (P-gp-Induktion)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % $C_{\max}$: ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % $C_{\max}$: ↓ 19 % AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten / Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelspiegel. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Filgotinib
Antimykotika		
Itraconazol (200 mg Einzeldosis) ³ (P-gp-Hemmung)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
MAGENSÄURE REDUZIERENDE ARZNEIMITTEL		
Famotidin (40 mg zweimal täglich) ² (Erhöht Magen-pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
Omeprazol (40 mg einmal täglich) ² (Erhöht Magen-pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
HMG-CoA REDUKTASE-INHIBITOREN		
Atorvastatin (40 mg Einzeldosis) ⁴ (Hemmung von CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-Hydroxy-Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
Pravastatin (40 mg Einzeldosis) ⁴ (Hemmung von OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis) ⁴ (Hemmung von OATP und BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg Einzeldosis) ⁴ (Hemmung von OCT2, MATE1 und MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten / Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelspiegel. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Filgotinib
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol (0,03 mg Einzeldosis) / Levonorgestrel (0,15 mg Einzeldosis) ⁴	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
SEDATIVA / HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg Einzeldosis) ^{4,5} (Hemmung von CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'-OH-Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.

GS-829845: primärer Metabolit von Filgotinib.

- 1 Alle Studien zu Wechselwirkungen wurden mit gesunden Freiwilligen durchgeführt.
- 2 Die Studie wurde mit einer Einzeldosis Filgotinib 200 mg durchgeführt.
- 3 Die Studie wurde mit einer Einzeldosis Filgotinib 100 mg durchgeführt.
- 4 Die Studie wurde mit einer Dosis Filgotinib 200 mg einmal täglich durchgeführt.
- 5 Bioäquivalenzgrenzen sind 80 – 125 % für Midazolam und 1'-OH-Midazolam.
- 6 Da sowohl Filgotinib als auch GS-829845 zur Wirksamkeit beitragen, wurden deren Expositionen in einem einzigen Parameter zusammengefasst, AUC_{eff}. AUC_{eff} ist die kombinierte AUC von Filgotinib und GS-829845 mit Anpassungen bezüglich des jeweiligen Molekulargewichts und der Potenzen.

Potenzielle Auswirkungen von Filgotinib auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten zeigen, dass Filgotinib und GS-829845 in klinisch relevanten Konzentrationen die Aktivität der folgenden Moleküle nicht hemmen: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. Das Potenzial von Filgotinib, *in vivo* einen CYP2B6-konstitutiven Androstanrezeptor(CAR)-vermittelten Metabolismus zu induzieren, ist unbekannt. Aus den *In-vitro*-Daten lassen sich keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der potenziellen Inhibition oder Induktion von CYP1A2 durch Filgotinib ziehen. *In-vivo*-Daten zeigten keine Inhibition oder Induktion eines CYP3A4-vermittelten Metabolismus.

In-vitro-Studien zeigen, dass Filgotinib und GS-829845 in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren von P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 oder OAT4 sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das karzinogene Potenzial von Filgotinib wurde in einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen und in einer 2-jährigen Studie an Ratten untersucht. Bei Mäusen war Filgotinib bis zu einer Dosis von 150 mg/kg/Tag nicht karzinogen, was etwa dem 25-fachen und 12-fachen der Exposition im Menschen bei einmal täglichen Dosierungen von 100 mg bzw. 200 mg entspricht. In der 2-jährigen Studie an Ratten führte die Behandlung mit Filgotinib zu einem Anstieg der Inzidenz und einer Abnahme der Latenz gutartiger Leydig Zelltumoren bei der Höchstdosis von 45 mg/kg/Tag (Exposition von circa dem 4,2-fachen der Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 200 mg einmal täglich); die klinische Relevanz dieses Befundes ist gering.

Filgotinib war im *In-vitro*-Rückmutationstest an Bakterien, im *In-vitro*-Test zu Chromosomenaberrationen und im *In-vivo*-Mikronukleus-Assay mit Ratten weder mutagen noch klastogen.

Nebenwirkungen in Form einer Degeneration/Nekrose der Schneidezahn-Ameloblasten wurden bei Ratten bei Expositionen beobachtet, die dem 21- bis 28-fachen der klinischen Exposition bei der 200-mg-Filgotinib-Dosis entsprechen, wobei die Exposition bei der Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) in einem Bereich vom 3,5- bis 8-Fachen lag. Diesen dentalen Befunden wird nur eine geringe Relevanz für den Menschen zugeschrieben, da die Ameloblasten bei Ratten, anders als bei erwachsenen Patienten, bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben, um ein lebenslanges, kontinuierliches Wachstum der Schneidezähne zu unterstützen.

Bei Ratten und Hunden wurden mit Filgotinib eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane (Hoden und Nebenhoden) beobachtet. Die NOAEL bei Hunden (der empfindlichsten Spezies), war 2,7-fach höher als die entsprechende Äquivalenzdosis (200 mg) beim Menschen. Der Schweregrad der histologischen Auswirkungen war dosisabhängig. Die spermatogenen und histopathologischen Auswirkungen waren nicht vollständig reversibel bei circa 7- bis 9-fachen Äquivalenzdosen der entsprechenden 200 mg einmal täglich Dosierung beim Menschen.

Studien zur embryo-fötalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen ergaben Embryoletalität und Teratogenität bei Dosierungen, die mit 200 mg Filgotinib einmal täglich beim Menschen vergleichbar sind. Viszerale und skeletale Fehlbildungen und/oder Variationen wurden bei allen Dosisstufen von Filgotinib beobachtet.

Filgotinib wurde trächtigen Ratten in Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg/Tag verabreicht. Bei allen Dosierungen wurde dosisabhängig ein erhöhtes Auftreten von Hydrozephalus internus, Ureterdilatation und von multiplen vertebralen Anomalien beobachtet. Bei 100 mg/kg/Tag wurde eine erhöhte Anzahl von Früh- und Spätesorptionen zusammen mit einer verringerten Anzahl lebensfähiger Föten festgestellt. Darüber hinaus war das fetale Körpergewicht verringert.

Bei Kaninchen verursachte Filgotinib in einer Dosierung von 60 mg/kg/Tag viszerale Fehlbildungen hauptsächlich in der Lunge und dem kardiovaskulären System. Filgotinib führte zu skeletalen Fehlbildungen der Wirbelsäulen-Region, hauptsächlich an den Wirbeln, den Rippen und den Sternebrae, bei Dosierungen von 25 und 60 mg/kg/Tag. Bei 10 mg/kg/Tag Filgotinib wurden auch verwachsene Sternebrae beobachtet. Bei 60 mg/kg/Tag wurde eine verzögerte Skelettossifikation nachgewiesen.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie mit Filgotinib und GS-829845 an Ratten wurden keine Auswirkungen diesbezüglich festgestellt. Filgotinib und GS-829845 wurden nach Verabreichung von Filgotinib an laktierende Rattenweibchen ab Trächtigkeitstag 6 bis 10 Tage nach der Geburt bei Dosierungen von 2, 5 und 15 mg/kg/Tag in den gesäugten Rattenjungtieren nachgewiesen, was wahrscheinlich auf das Vorhandensein von Filgotinib in der Milch zurückzuführen ist. Bei der höchsten getesteten Dosis war die maternale systemische Exposition (AUC) gegenüber Filgotinib bei Ratten circa das 2-fache der Exposition beim Menschen bei der Dosis von 200 mg einmal täglich; die Expositionen der gesäugten Jungtiere waren weniger als 6 % des Werts der maternalen Exposition an Tag 10 nach der Geburt. Aufgrund der geringen Exposition der Tiere wurde die Studie zur prä-/postnatalen Entwicklung als nicht aussagekräftig erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Fumarsäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen (PP), mit induktionsversiegelter Aluminiumfolienauskleidung.
Jede Flasche enthält entweder einen Behälter oder einen Beutel, mit Silicagel-Trockenmittel.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

Umkartons, die 1 Flasche mit 30 Filmtabletten enthalten und Umkartons, die 90 (3 Flaschen zu 30) Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Jyseleca 100 mg Filmtabletten

EU/1/20/1480/001
EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg Filmtabletten

EU/1/20/1480/003
EU/1/20/1480/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. September 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Jyseleca in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel des Programms ist die Sensibilisierung der Angehörigen von Gesundheitsberufen und der Patienten für die Risiken schwerer und opportunistischer Infektionen, fötaler Missbildungen (Risiko bei Schwangerschaft), venöser Thromboembolien (VTEs) und schwerer kardiovaskulärer Ereignisse

(MACE), maligner Erkrankungen einschließlich nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) sowie das Management dieser Risiken.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Jyseleca in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte und Patienten/Pflegepersonal, die Jyseleca voraussichtlich verordnen, abgeben oder anwenden werden, das folgende Schulungspaket erhalten:

Das Schulungsmaterial für Ärzte muss Folgendes enthalten:

- Fachinformation
- Informationsbroschüre für Ärzte
- Patientenpass

Die Informationsbroschüre für Ärzte muss die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Allgemeine Einleitung, dass die Informationsbroschüre für Ärzte wichtige Informationen enthält, die das Patientengespräch bei der Verordnung von Filgotinib unterstützen. Die Broschüre informiert zudem über die Maßnahmen, die ergriffen werden können, um das Risiko eines Patienten bezüglich der wesentlichen Sicherheitsaspekte von Filgotinib zu verringern.
- Anweisung an die Ärzte, die Patienten über die Wichtigkeit des Patientenpasses aufzuklären
- Risiko schwerwiegender und opportunistischer Infektionen einschließlich Tuberkulose (TB) und Herpes zoster
 - Informationen zum Infektionsrisiko während der Filgotinib-Behandlung
 - Angaben zum Management des Infektionsrisikos mit vorgeschlagenen klinischen Maßnahmen, d. h. welche Gegenanzeigen vor Beginn der Behandlung mit Filgotinib berücksichtigt werden sollten, Durchführung von Screenings auf TB, Herpes zoster, virale Hepatitis und zu ergreifende Maßnahmen im Falle einer Infektion
 - Informationen zur Vermeidung von Lebendimpfstoffen direkt vor oder während der Filgotinib-Behandlung
 - Informationen zu geeigneten Anweisungen für Patienten, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Infektion hindeuten
- Risiko für Embryoletalität und Teratogenität
 - Informationen zum Teratogenitätsrisiko während der Filgotinib-Behandlung
 - Einzelheiten zu Maßnahmen, die notwendig sind, um das Expositionsrisiko während der Schwangerschaft für Frauen im gebärfähigen Alter zu minimieren: Filgotinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und für mindestens eine (1) Woche nach Absetzen der Filgotinib-Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, Patientinnen müssen aufgefordert werden, unverzüglich ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder die Schwangerschaft bestätigt wurde; Angehörige von Gesundheitsberufen sollten aktiv mit den Patientinnen alle derzeitigen oder zukünftigen Schwangerschaftspläne besprechen
 - Anweisung für stillende Patientinnen oder Patientinnen, die planen zu stillen, dass sie Filgotinib nicht anwenden dürfen
- Risiko für venöse Thrombembolie (VTE)
 - Anweisungen zur Anwendung von Filgotinib bei Patienten mit Risikofaktoren für VTE
 - Informationen zum VTE-Risiko während der Filgotinib-Behandlung
 - Einzelheiten zum Management von VTE-Risiken mit Vorschlägen für klinische Maßnahmen, d. h. Absetzen der Filgotinib-Behandlung im Falle des Auftretens klinischer VTE-Symptome, regelmäßige Überprüfung der VTE-Risiken der Patienten
- Angaben zur Indikation und Dosierung, in denen nachdrücklich darauf hingewiesen wird, bei welchen Patienten Filgotinib angewendet werden soll
- Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE)
 - Anweisungen zur Anwendung von Filgotinib bei Patienten mit Risikofaktoren für MACE
 - Informationen zum MACE-Risiko während der Filgotinib-Behandlung

- Bei Patienten mit einem hohen MACE-Risiko sollte Filgotinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, mit Beispielen für Patienten mit einem hohen Risiko
- Informationen zum Risiko eines Anstiegs der Lipidwerte einschließlich dosisabhängiger Erhöhungen des Gesamtcholesterin und des High-Density-Lipoprotein-Spiegels
- Risiko für maligne Erkrankungen (einschließlich nicht-melanozytärer Hautkrebs, NMSC)
 - Bei Patienten mit einem hohen Risiko für maligne Erkrankungen sollte Filgotinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, mit Beispielen für Patienten mit einem hohen Risiko
 - Erinnerung daran, dass regelmäßige Hautuntersuchungen bei den Patienten notwendig sind
- Verordnung des Arzneimittels bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren
 - Informationen zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit Filgotinib
 - Anweisungen zur Dosierung von Filgotinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab einem Alter von 65 Jahren
 - Angaben, die nachdrücklich auf die Risiken bei diesen Patienten hinweisen
- Anweisungen für den Zugriff auf digitale Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Anweisungen zur Meldung von unerwünschten Ereignissen

Das Informationspaket für Patienten soll Folgendes enthalten:

- Packungsbeilage
- Patientenpass

Im **Patientenpass** müssen folgende zentrale Elemente enthalten sein:

- Kontaktdaten des Filgotinib verordnenden Arztes
- Hinweis, dass der Patient den Patientenpass stets bei sich tragen und Angehörigen von Gesundheitsberufen, die an seiner Behandlung beteiligt sind, (d. h. andere Ärzte als der Filgotinib verordnende Arzt, Mitarbeiter in der Notaufnahme usw.) zeigen muss
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, die dem Patienten bekannt sein sollten, sodass der Patient ärztliche Hilfe einholen kann
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome schwerwiegender und opportunistischer Infektionen, einschließlich Herpes zoster, die dem Patienten bekannt sein sollten, sodass der Patient ärztliche Hilfe einholen kann
 - Information für Patienten und ihre Ärzte über das Risiko einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während der Filgotinib-Behandlung
- Informationen zu Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit
 - Eindeutige Anweisung, dass Filgotinib nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden darf
 - Anweisung für Patientinnen, während und für mindestens 1 Woche nach dem Absetzen der Behandlung mit Filgotinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden
 - Hinweis, dass Filgotinib nicht während der Stillzeit angewendet werden sollte
- Informationen zur Überwachung des Cholesterinspiegels während der Behandlung.
- Risiko einer Herzerkrankung:
 - Beschreibung von Anzeichen/Symptomen der Herzerkrankung, auf die der Patient achten soll, sodass er sich an seinen Arzt wenden kann
- Erinnerung an das Risiko für Krebs. Hinsichtlich Hautkrebs Erinnerung, dass die Patienten ihrem Arzt mitteilen, wenn Neubildungen auf der Haut beobachtet werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 100 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jyseleca 100 mg Filmtabletten
Filgotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Filgotinib (als Maleat).

3 SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

90 (3 Flaschen mit 30) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tablette nicht teilen, zerstoßen oder kauen.

QR-Code einfügen

www.jyseleca.eu

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. **Die Flasche fest verschlossen halten.**

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1480/001 30 Filmtabletten
EU/1/20/1480/002 90 (3 Flaschen mit 30) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEIS FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jyseleca 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT FÜR 100 MG FILMTABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jyseleca 100 mg Filmtabletten
Filgotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Filgotinib (als Maleat).

3 SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. **Die Flasche fest verschlossen halten.**

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1480/001 30 Filmtabletten
EU/1/20/1480/002 90 (3 Flaschen mit 30) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEIS FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON- FÜR 200 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jyseleca 200 mg Filmtabletten
Filgotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Filgotinib (als Maleat).

3 SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

90 (3 Flaschen mit 30) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tablette nicht teilen, zerstoßen oder kauen.

QR-Code einfügen

www.jyseleca.eu

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. **Die Flasche fest verschlossen halten.**

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1480/003 30 Filmtabletten
EU/1/20/1480/004 90 (3 Flaschen mit 30) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEIS FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jyseleca 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT FÜR 200 MG FILMTABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jyseleca 200 mg Filmtabletten
Filgotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Filgotinib (als Maleat).

3 SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. **Die Flasche fest verschlossen halten.**

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1480/003 30 Filmtabletten
EU/1/20/1480/004 90 (3 Flaschen mit 30) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEIS FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Jyseleca 100 mg Filmtabletten **Jyseleca 200 mg Filmtabletten** Filgotinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jyseleca und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jyseleca beachten?
3. Wie ist Jyseleca einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jyseleca aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Jyseleca und wofür wird es angewendet?

Jyseleca enthält den Wirkstoff Filgotinib. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Januskinase-Hemmer (JAK-Inhibitoren), die helfen, Entzündungen zu verringern.

Rheumatoide Arthritis

Jyseleca wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, einer entzündlichen Erkrankung der Gelenke. Es kann angewendet werden, wenn die vorherige Therapie nicht gut genug angeschlagen hat oder nicht vertragen wurde. Jyseleca kann allein oder zusammen mit einem anderen Arzneimittel gegen Arthritis, Methotrexat, angewendet werden.

Jyseleca verringert Entzündungen in Ihrem Körper. Es trägt zur Verminderung von Schmerzen, Müdigkeit, sowie von Steifigkeit und Schwellung der Gelenke bei und verlangsamt eine Schädigung von Knochen und Knorpel in den Gelenken. Diese Wirkungen können Ihnen dabei helfen, Ihre normalen Alltagsaktivitäten auszuführen und Ihre Lebensqualität verbessern.

Colitis ulcerosa

Jyseleca wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Colitis ulcerosa, einer entzündlichen Erkrankung des Darms. Es kann angewendet werden, wenn Sie auf eine frühere Therapie nicht gut genug angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es hilft, die Anzeichen und Symptome der Colitis ulcerosa zu lindern und Ihren Bedarf an Steroiden zu reduzieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jyseleca beachten?

Jyseleca darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Filgotinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie aktive Tuberkulose (TB) haben.**
- **wenn Sie eine aktive schwere Infektion haben** (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- **wenn Sie schwanger sind** oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein.

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Jyseleca nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Jyseleca einnehmen:

- **wenn Sie eine Infektion haben** oder häufig Infektionen bekommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Symptome wie Fieber oder Wunden haben, müder als sonst sind oder Zahnprobleme haben: diese können Anzeichen für eine Infektion sein. Jyseleca kann die Fähigkeit Ihres Körpers, Infektionen zu bekämpfen, beeinträchtigen und kann bestehende Infektionen verschlimmern oder die Möglichkeit, eine neue Infektion zu bekommen, erhöhen. Wenn Sie Diabetes haben oder 65 Jahre alt oder älter sind, besteht ein höheres Risiko, dass Sie Infektionen bekommen.
- **wenn Sie jemals Tuberkulose (TB) hatten** oder in Kontakt mit jemandem gekommen sind, der Tuberkulose hat. Möglicherweise sind vor und während der Behandlung mit Jyseleca Untersuchungen auf Tuberkulose erforderlich.
- **wenn Sie in der Vergangenheit an einer Herpes-zoster-Infektion (Gürtelrose) gelitten haben;** Jyseleca kann ein Wiederauftreten dieser Infektion begünstigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit Jyseleca ein schmerzhafter Hautausschlag mit Blasenbildung auftritt, da dies ein Anzeichen von Gürtelrose sein kann.
- **wenn Sie jemals eine Hepatitis-B oder -C-Infektion hatten.**
- **wenn Sie eine Krebserkrankung haben oder hatten und wenn Sie Raucher sind oder früher waren.** Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie Jyseleca einnehmen können.
- **nicht-melanozytärer Hautkrebs wurde bei Patienten, die Jyseleca nahmen, beobachtet.** Ihr Arzt kann empfehlen, dass bei Ihnen während der Einnahme von Jyseleca regelmäßige Hautuntersuchungen vorgenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung ein neuer Hautfleck auftritt oder sich das Aussehen von bestehenden Hautflecken verändert.
- **wenn Sie vor Kurzem geimpft wurden** oder demnächst geimpft werden sollen. Bestimmte Impfstoffe (Lebendimpfstoffe) werden nicht empfohlen, während Sie Jyseleca einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit der Einnahme von Jyseleca beginnen. Ihr Arzt oder Apotheker möchte möglicherweise sicherstellen, dass Ihr Impfstatus auf dem neuesten Stand ist.
- **wenn Sie Probleme mit dem Herzen haben oder hatten:** Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie Jyseleca einnehmen können.
- **wenn Sie früher Blutgerinnsel** in den Venen der Beine (tiefe Venenthrombose) oder der Lunge (Lungenembolie) hatten oder ein erhöhtes Risiko haben, eines zu entwickeln (wenn Sie z. B. vor Kurzem eine größere Operation hatten, hormonelle Verhütungsmittel nehmen, eine Hormonersatztherapie erhalten, eine Blutgerinnungsstörung bei Ihnen oder einem nahen Verwandten bekannt ist). Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie Jyseleca einnehmen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine plötzliche Kurzatmigkeit auftritt oder Sie Schwierigkeiten beim Atmen, Schmerzen in der Brust oder im oberen Rücken haben, eine Schwellung der Beine oder Arme, Beinschmerz oder Schmerzempfindlichkeit der Beine oder Rötung oder Verfärbungen am Bein oder Arm auftreten, da diese Anzeichen von Blutgerinnseln in den Venen sein können.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter kann das Risiko für das Auftreten von Infektionen, Herzinfarkt und einigen Krebsarten erhöht sein. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, dass Jyseleca nicht für Sie geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Jyseleca zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen (wie z. B. Ciclosporin oder Tacrolimus).

Außerdem ist es sehr wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker sprechen, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung oder Bluthochdruck (wie z. B. Diltiazem oder Carvedilol)
- Arzneimittel, die Fenofibrat enthalten (zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels)

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

Schwangerschaft

Jyseleca darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Empfängnisverhütung

Achten Sie darauf, dass Sie während der Einnahme von Jyseleca nicht schwanger werden.

Sie müssen während der Einnahme von Jyseleca und für mindestens 1 Woche nach Ihrer letzten Dosis von Jyseleca eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie während der Einnahme von Jyseleca schwanger werden, beenden Sie die Einnahme der Tabletten und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Stillzeit

Stillen Sie während der Einnahme von Jyseleca nicht. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jyseleca kann ein Schwindelgefühl und Drehschwindel (Vertigo) verursachen. Wenn Ihnen nach der Einnahme von Jyseleca schwindelig wird, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Jyseleca enthält Lactose

Jede Jyseleca 100 mg Filmtablette enthält 76 mg Lactose und jede Jyseleca 200 mg Filmtablette enthält 152 mg Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Jyseleca einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 200-mg-Tablette oder eine 100-mg-Tablette einmal täglich.

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind und an rheumatoider Arthritis leiden oder Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt eine Dosis von einer 100-mg-Tablette einmal täglich empfehlen. Jyseleca wird für Sie nicht empfohlen, wenn Sie über 75 Jahre alt sind und an Colitis ulcerosa leiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwere Leberprobleme haben, da Jyseleca in diesem Fall für Sie nicht empfohlen wird.

Nehmen Sie die Tablette mit einem Glas Wasser ein. Zerteilen, zerstoßen oder zerkauen Sie die Tablette nicht, bevor Sie sie schlucken, da dies die Menge des Arzneimittels, die in Ihren Körper

gelangt, verändern kann. Sie können Jyseleca mit Nahrung oder zwischen den Mahlzeiten einnehmen. Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

Nehmen Sie Jyseleca jeden Tag zur gleichen Uhrzeit ein. Dies hilft Ihnen dabei, die Einnahme der Tabletten nicht zu vergessen.

Ihr Arzt kann die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft absetzen, falls Bluttests eine geringe Anzahl weißer oder roter Blutkörperchen zeigen.

Wenn Sie eine größere Menge von Jyseleca eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Jyseleca vergessen haben

- Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie Ihre Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie die Einnahme einen ganzen Tag (24 Stunden) lang vergessen haben, lassen Sie die verpasste Dosis einfach aus und nehmen Sie am nächsten Tag wie gewohnt nur eine Dosis ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Jyseleca abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Jyseleca beenden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder suchen Sie unmittelbar ärztliche Hilfe, wenn Sie Anzeichen einer schweren Infektion entwickeln, wie:

- Fieber und Symptome einer Harnwegsinfektion (häufigeres Harnlassen als normal, Schmerzen oder Beschwerden beim Harnlassen oder Rückenschmerzen). Harnwegsinfektionen treten häufig auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) und können mitunter einen schwerwiegenden Verlauf haben.
- Lungenentzündung (Pneumonie): Symptome können anhaltender Husten, Fieber, Kurzatmigkeit und Müdigkeit sein. Dies tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Gürtelrose (Herpes zoster): Symptome sind u. a. schmerzhafter Hautausschlag mit Blasenbildung. Dies tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Blutvergiftung (Sepsis): Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Andere Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen des Rachens und der Nase
- Schwindelgefühl
- Übelkeit

Bluttests können Folgendes zeigen:

- eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen (Lymphozyten)
- einen verminderten Phosphatspiegel im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Drehschwindel (Vertigo)

Bluttests können Folgendes zeigen:

- eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutrophile)
- einen Anstieg des Spiegels eines Muskelenzyms namens Kreatinphosphokinase
- einen Anstieg des Blutfettspiegels (Cholesterin)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jyseleca aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Versiegelung der Flasche beschädigt ist oder fehlt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Jyseleca enthält**

- Der Wirkstoff ist Filgotinib. Jede Filmtablette enthält 100 oder 200 mg Filgotinib (als Filgotinibmaleat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Fumarsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172)

Wie Jyseleca aussieht und Inhalt der Packung

Jyseleca 100-mg-Filmtabletten sind beige und kapselförmig, mit einer Größe von 12 mm x 7 mm und der Prägung „G“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen.

Jyseleca 200-mg-Filmtabletten sind beige und kapselförmig, mit einer Größe von 17 mm x 8 mm und der Prägung „G“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen.

Jyseleca 100 mg und 200 mg sind in Flaschen mit 30 Tabletten und in Packungen, mit 3 Flaschen zu je 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das zum Schutz der Tabletten

in der Flasche verbleiben muss. Das Silicagel-Trockenmittel ist in einem separaten Beutel oder Behälter und darf nicht geschluckt werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

Hersteller

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

QR-Code einfügen

www.jyseleca.eu