

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter
Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller filgotinibmaleat motsvarande 100 mg filgotinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 76 mg laktos (som monohydrat).

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller filgotinibmaleat motsvarande 200 mg filgotinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 200 mg filmdragerad tablett innehåller 152 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter

Beige 12 x 7 mm, kapselformad, filmdragerad tablett präglad med ”GSI” på ena sidan och ”100” på den andra sidan.

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

Beige 17 x 8 mm, kapselformad, filmdragerad tablett präglad med ”GSI” på ena sidan och ”200” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Jyseleca är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlings svar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Jyseleca kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med filgotinib ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling mot reumatoid artrit.

Dosering

Rekommenderad dos av filgotinib för vuxna patienter med reumatoid artrit är 200 mg en gång dagligen.

Kontroll av laboratorievärden och initiering eller avbrott i en behandling

I tabell 1 finns riktlinjer för kontroll av laboratorievärden och initiering eller avbrott i en behandling. Behandlingen ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion tills infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.4).

Tabell 1: Laboratorievärden och riktlinjer för kontroller

Laboratorievärde	Åtgärd	Riktlinjer för kontroller
Absolut neutrofilantal (ANC)	Behandling ska inte påbörjas eller ska avbrytas om ANC är $< 1 \times 10^9$ celler/l. Behandlingen kan återupptas när ANC åter stigit över detta värde	Innan behandling inleds och därefter enligt rutinmässiga kontroller
Absolut lymfocytantal (ALC)	Behandling ska inte påbörjas eller ska avbrytas om ALC är $< 0,5 \times 10^9$ celler/l. Behandlingen kan återupptas när ALC åter stigit över detta värde	
Hemoglobin (Hb)	Behandlingen ska inte påbörjas eller ska avbrytas om Hb är < 8 g/dl. Behandlingen kan återupptas igen när Hb åter stigit över detta värde	
Lipidparametrar	Patienterna ska behandlas i enlighet med internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi	12 veckor efter behandlingstart och därefter i enlighet med internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi

Särskilda populationer

Äldre

En initialdos på 100 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter som är 75 år och äldre då klinisk erfarenhet är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥ 60 mL/min). En dos på 100 mg filgotinib en gång dagligen rekommenderas till patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (CrCl 15 till < 60 ml/min). Filgotinib har inte studerats hos patienter med dialyskrävande njursjukdom (CrCl < 15 ml/min) och rekommenderas därför inte för användning till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (Child-Pugh A eller B). Filgotinib har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) och rekommenderas därför inte för användning hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av filgotinib för barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Jyseleca kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Det har inte undersökts om tabletter kan delas, krossas eller tuggas och det rekommenderas att tabletterna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv tuberkulos eller aktiva allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).

Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Immunsuppressiva läkemedel

Kombinationen med filgotinib och andra potenta immunsuppressiva läkemedel såsom azatioprin, ciklosporin, takrolimus eller biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller andra januskinashämmare (JAK) rekommenderas inte eftersom risken för additiv immunosuppression inte kan uteslutas.

Infektioner

Infektioner, inklusive allvarliga infektioner, har rapporterats hos patienter som får filgotinib. Den vanligaste, allvarliga infektionen som rapporterats med filgotinib är lunginflammation (se avsnitt 4.8). Bland opportunistiska infektioner rapporterades tuberkulos, candidos i esofagus och kryptokockos med filgotinib.

Risk och nytta med behandlingen ska beaktas innan behandling med filgotinib inleds för patienter:

- med kronisk eller återkommande infektion
- som har exponerats för tuberkulos
- som tidigare har haft en allvarlig eller opportunistisk infektion
- som har bött eller rest i områden med endemisk tuberkulos eller endemisk mykos, eller
- med underliggande sjukdomstillstånd som kan predisponera dem för infektion.

Patienterna bör övervakas noggrant för utvecklingen av tecken och symtom på infektion, under och efter behandling med filgotinib. Om en infektion utvecklas under behandlingen med filgotinib, måste patienten övervakas noga och behandlingen med filgotinib avbrytas tillfälligt om patienten inte svarar på antimikrobiell rutinbehandling. Behandlingen med filgotinib kan återupptas när infektionen är under kontroll.

Eftersom det finns en högre förekomst av allvarliga infektioner hos äldre (75 år och äldre), bör försiktighet iakttas vid behandling av denna population.

Tuberkulos

Innan filgotinib sätts in ska patienterna undersökas med avseende på tuberkulos. Filgotinib ska inte ges till patienter med aktiv tuberkulos (se avsnitt 4.3). Hos patienter med latent tuberkulos ska antimykobakteriell standardbehandling inledas innan filgotinib administreras.

Patienterna ska kontrolleras för utveckling av tecken och symtom på tuberkulos, inklusive patienter som testat negativt för latent tuberkulos före behandlingen inlemts.

Virusreakivering

Virusreakivering, inklusive fall av reaktivering av herpesvirus (t.ex. herpes zoster), har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Om en patient utvecklar en infektion med herpes zoster ska behandlingen med filgotinib tillfälligt avbrytas tills infektionen har klingat av.

Screening för virushepatit och övervakning av reaktivering ska utföras i enlighet med kliniska riktlinjer innan behandlingen med filgotinib påbörjas och under behandlingen. Patienter som har testats positiva för både hepatit C-antikroppar och RNA från hepatit C-virus exkluderades från kliniska prövningar. Patienter med påvisbart hepatit B-tytanten eller hepatit B-virus-DNA exkluderades från kliniska prövningar.

Malignitet

Patienter med reumatoid artrit har en förhöjd risk för maligniteter. Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter. Klinisk data är otillräckliga för bedömning av den potentiella förekomsten av maligniteter efter exponering för filgotinib. Utvärdering av långtidssäkerheten pågår.

Maligniteter observerades i kliniska prövningar av filgotinib. Risk och nyttan av behandling med filgotinib ska övervägas innan behandling påbörjas hos patienter med en känd malignitet förutom framgångsrikt behandlad icke-melanom hudcancer, samt när man överväger fortsatt behandling med filgotinib hos patienter som utvecklar en malignitet.

Icke-melanom hudcancer

Icke-melanom hudcancer har rapporterats hos patienter som fått behandling med filgotinib. Återkommande hudundersökning rekommenderas för patienter som har en förhöjd risk för hudcancer.

Fertilitet

I djurstudier har minskad fertilitet, nedsatt spermatogenes och histopatologiska effekter på manliga reproduktionsorgan observerats (se avsnitt 5.3). Den potentiella effekten av filgotinib på spermieproduktionen och manlig fertilitet hos människor är för närvarande inte känd. Reversibiliteten av dessa potentiella effekter är inte känd. Den potentiella risken för minskad fertilitet eller infertilitet bör diskuteras med manliga patienter innan behandlingen påbörjas.

Hematologiska avvikelser

ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l (se avsnitt 4.8) och ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l rapporterades hos ≤ 1 % av patienterna i kliniska studier. Behandlingen ska inte sättas in eller ska avbrytas tillfälligt hos patienter med ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l eller hemoglobin < 8 g/dl som observerats vid rutinmässiga kontroller (se avsnitt 4.2).

Vaccination

Användning av levande vacciner under eller omedelbart före behandling med filgotinib rekommenderas inte. Det rekommenderas att alla vaccinationer uppdateras i enlighet med gällande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med filgotinib inleds.

Lipider

Behandling med filgotinib har associerats med dosberoende ökning av lipidparametrar, inklusive värden av totalt kolesterol och högdensitetslipoprotein (HDL), medan värdet för lågdensitetslipoprotein (LDL) ökade något (se avsnitt 4.8). LDL-kolesterol sjönk till samma värden som före behandling hos majoriteten av de patienter som påbörjade statinbehandling medan de stod på filgotinib. Effekten av dessa förhöjda lipidparametrar på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har inte fastställts (se avsnitt 4.2 för riktlinjer för övervakning).

Kardiovaskulär risk

Patienter med reumatoid artrit har en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) ska åtgärdas enligt kliniska riktlinjer.

Venös tromboembolism

Djup ventrombos och lungemboli har rapporterats hos patienter som får JAK-hämmare, däribland filgotinib. JAK-hämmare ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för djup ventrombos och lungemboli, såsom hög ålder, fetma, medicinsk historia av djup ventrombos eller lungemboli, samt till patienter som genomgår kirurgi och långvarig immobilisering. Om kliniska tecken på djup ventrombos eller lungemboli inträffar ska behandlingen med filgotinib avbrytas och patienten omgående utvärderas samt lämplig behandling sätts in.

Laktosinnehåll

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på filgotinib

Filgotinib metaboliseras främst av karboxylesteras 2 (CES2), som kan inhiberas *in vitro* av läkemedel som exempelvis fenofibrat, karvedilol, diltiazem eller simvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion är okänd.

Filgotinibs effekt på andra läkemedel

Filgotinib är ingen kliniskt relevant hämmare eller inducerare av enzymer eller transportörer som vanligtvis är involverade i interaktioner som exempelvis cytokrom P450 (CYP)-enzymer och UDP-glukuronosyltransferaser (UGT).

In vitro-studier är ofullständiga vad gäller filgotinibs potential att inducera CYP2B6. *In vivo*-induktion kan inte uteslutas.

In vitro-studier angående filgotinibs potential att inducera eller hämma CYP1A2 är ofullständiga. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka interaktioner med CYP1A2-substrat och därför är den möjliga *in vivo*-effekten på induktion och hämning av CYP1A2 med administrering av filgotinib okänd. Försiktighet rekommenderas när CYP1A2-substrat med ett smalt terapeutiskt index administreras tillsammans med filgotinib.

In vitro-studier angående potentialen för den primära metaboliten av filgotinib (GS-829845) att hämma P-gp eller BCRP är ofullständiga. *In vivo*-inhibering av dessa transportörer kan inte uteslutas, och försiktighet rekommenderas när substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin) administreras tillsammans med filgotinib.

In vitro-studier indikerar att filgotinib och dess primära metabolit GS-829845 hämmar OATP1B1 och OATP1B3. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka interaktioner med OATP1B1 och OATP1B3-substrat. Det kan därför inte uteslutas att samtidig administrering av filgotinib med OATP1B1- eller OATP1B3-substrat kan öka deras exponering och risken för biverkningar. Samtidig administrering med OATP1B1- eller OATP1B3-känsliga substrat (t.ex. valsartan, statiner) rekommenderas därför inte.

I en klinisk farmakologistudie observerades att det inte fanns någon effekt på farmakokinetiken för det kombinerade preventivmedlet etinylestradiol och levonorgestrel när de administrerades tillsammans med filgotinib. Det behövs således ingen dosjustering av orala preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med filgotinib och minst en vecka efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av filgotinib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Baserat på fynd hos djur kan filgotinib orsaka fosterskador och är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om filgotinib utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Jyseleca ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

I djurstudier har minskad fertilitet, nedsatt spermatogenes och histopatologiska effekter på manliga reproduktionsorgan observerats (se avsnitt 5.3). Den potentiella effekten av filgotinib på spermiereproduktionen och manlig fertilitet hos människor är för närvarande inte känd. Reversibiliteten av dessa potentiella effekter är okänd (Se avsnitt 4.4).

Djurstudier tyder inte på några effekter på fertiliteten hos kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Filgotinib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska dock informeras om att yrsel under behandling med Jyseleca har rapporterats (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående (3,5 %), övre luftvägsinfektion (ÖLI) (3,3 %), urinvägsinfektion (UVI) (1,7 %) och yrsel (1,2 %).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar är baserade på kliniska prövningar (tabell 2). Biverkningarna listas nedan enligt organsystemklass, rapporterad biverkning och frekvensgrupp. Frekvensgrupper enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabell 2: Biverkningar

Frekvens ^a	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	
Vanliga	Urinvägsinfektion (UVI) Övre luftvägsinfektion (ÖLI)

Mindre vanliga	Herpes zoster Lunginflammation
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mindre vanliga	Hyperkolesterolemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Yrsel
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
Vanliga	Illamående
<i>Undersökningar</i>	
Mindre vanliga	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

a Frekvens baseras på placebokontrollerad *pre-rescue* period (vecka 12) poolad över FINCH 1 och 2, och DARWIN 1 och 2, för patienter som fick filgotinib 200 mg.

Förändrade laboratorievärden

Kreatinin

Behandlingen med filgotinib har lett till ökad kreatininhalt i serum. Vid vecka 24 i fas 3-studierna (FINCH 1, 2 och 3) var den genomsnittliga ökningen (SD) från baslinjen i serumkreatinin 0,07 (0,12) resp. 0,04 (0,11) mg/dl för 200 mg resp. 100 mg filgotinib. De genomsnittliga kreatininvärdena låg kvar inom normalintervallet.

Lipider

Behandling med filgotinib var associerad med dosberoende ökning i totalt kolesterol- och HDL-nivåer, medan LDL-nivåerna hade ökat något. LDL-/HDL-kvoten var i allmänhet oförändrad. Lipidförändringar observerades inom de första 12 veckorna efter behandlingen med filgotinib och höll sig därefter stabila.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I placebo-kontrollerade studier med DMARDs som bakgrundsmedicinering (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 och DARWIN 2) var infektionsfrekvensen under 12 veckor i gruppen med filgotinib 200 mg 18,1 % jämfört med 13,3 % i placebogruppen. I den MTX-kontrollerade studien FINCH 3 var infektionsfrekvensen under 24 veckor i grupperna filgotinib 200 mg som monoterapi och filgotinib 200 mg plus MTX 25,2 % respektive 23,1 % jämfört med 24,5 % i MTX-gruppen. Den totala exponeringsjusterade incidensfrekvensen (EAIR) av infektioner för gruppen med filgotinib 200 mg i alla sju kliniska fas 2- och fas 3-studier (2 267 patienter) var 26,5 per 100 patientårs exponering (PYE).

I placebo-kontrollerade studier med DMARDs som bakgrundsmedicinering var frekvensen av allvarliga infektioner under 12 veckor i gruppen med filgotinib 200 mg 1,0 % jämfört med 0,6 % i placebogruppen. I den MTX-kontrollerade studien FINCH 3 var infektionsfrekvensen under 24 veckor i grupperna filgotinib 200 mg som monoterapi och filgotinib 200 mg plus MTX 1,4 % respektive 1,0 % jämfört med 1,0 % i MTX-gruppen. Den totala EAIR av allvarliga infektioner för gruppen med filgotinib 200 mg i alla sju kliniska fas 2- och fas 3-studier (2 267 patienter) var 1,7 per 100 PYE. Den vanligaste, allvarliga infektionen var lunginflammation. EAIR för allvarliga infektioner förblev oförändrad under långtidsexponering.

Det fanns en högre förekomst av allvarliga infektioner hos patienter 75 år och äldre, även om data är begränsad.

I placebokontrollerade studier med DMARDs som bakgrundsmedicinering var frekvensen av infektionsbiverkningar under 12 veckor i gruppen av filgotinib 200 mg jämfört med placebo: ÖLI (3,3 % *versus* 1,8 %), UVI (1,7 % *versus* 0,9 %), lunginflammation (0,6 % *versus* 0,4 %), och herpes

zoster (0,1 % versus 0,3 %). De flesta av herpes zoster-händelserna involverade ett enda dermatom och var inte allvarliga.

Opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos)

I placebokontrollerade studier med DMARDs som bakgrundsmedicinering förekom inga opportunistiska infektioner under 12 veckor, varken i gruppen med filgotinib 200 mg eller i placebogruppen. I den MTX-kontrollerade studien FINCH 3 var frekvensen av opportunistiska infektioner under 24 veckor 0, 0,2 % respektive 0 i grupperna filgotinib 200 mg monoterapi, filgotinib 200 mg plus MTX respektive MTX. Den totala EAIR av opportunistiska infektioner för gruppen med filgotinib 200 mg i alla sju kliniska fas 2- och fas 3-studier (2 267 patienter) var 0,1 per 100 PYE.

Illamående

Illamående var i allmänhet övergående och rapporterades under de första 24 veckorna av behandlingen med filgotinib.

Kreatinfosfokinas

Dosberoende ökning av kreatinfosfokinas (CPK) inträffade under de första 12 veckorna av behandlingen med filgotinib och förblev därefter stabila. Vid vecka 24 i fas 3-studierna (FINCH 1, 2 och 3) var den genomsnittliga ökningen (SD) från baslinjen i CPK -16 (449), 61 (260), och 33 (80) IE/l för grupperna placebo, filgotinib 200 mg respektive 100 mg.

I placebokontrollerade fas-3 studier med bakgrundsmedicinering av DMARDs (FINCH 1 och FINCH 2) under 12 veckor, rapporterades förhöjda CPK-värden $> 5 \times$ övre normalgränsen (ULN) hos 0,5 %, 0,3 % och 0,3 % av patienterna i grupperna placebo, filgotinib 200 mg respektive filgotinib 100 mg. Vid de flesta förhöjda värdena $> 5 \times$ ULN behövde behandlingen inte avbrytas.

Erfarenhet från långsiktiga förlängningsstudier

I den långsiktiga förlängningsstudien DARWIN 3, bland patienter som enrollerats från DARWIN 1 (n = 497), fick 238 patienter filgotinib 200 mg en gång dagligen under en median period på 4,4 år; bland patienter som enrollerats från DARWIN 2 (n = 242), fick 234 patienter 200 mg filgotinib en gång dagligen under en medianperiod på 4,4 år. Säkerhetsprofilen för filgotinib liknade den i fas 2- och fas 3-studierna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Filgotinib har administrerats i kliniska studier som engångsadministrering en gång dagligen upp till 450 mg utan dosbegränsande toxicitet. Biverkningarna var jämförbara med dem som setts vid lägre doser och inga specifika toxiska effekter identifierades. Farmakokinetiska data för en engångsdos av 100 mg filgotinib till friska försökspersoner tyder på att cirka 50 % av den administrerade dosen elimineras inom 24 timmar efter administreringen och 90 % av dosen elimineras inom 72 timmar. Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende på tecken och symtom på biverkningar. Behandlingen vid överdosering av filgotinib består av allmänna stödåtgärder inklusive övervakning av vitalparametrar samt observation av patientens kliniska tillstånd. Det är inte känt om filgotinib kan avlägsnas genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA45

Verkningsmekanism

Filgotinib är en adenosintrifosfat (ATP)-konkurrerande och reversibel hämmare av januskinasfamiljen. Januskinas (JAK) är intracellulära enzymer som överför signaler från interaktioner med cytokin- eller tillväxtfaktorreceptor på det cellulära membranet. JAK1 är viktigt vid förmedling av inflammatoriska cytokinsignaler, JAK2 vid förmedling av myelopoies och erytropoies och JAK3 spelar en viktig roll i immunhomeostas och lymfopoies. Under signalvägen fosforylerar och aktiverar JAK signalomvandlare och transkriptionsaktiverare (STATs) som modulerar intracellulär aktivitet, inklusive genuttryck. Filgotinib modulerar dessa signalvägar genom att förhindra fosforyleringen och aktiveringen av STATs. I biokemiska analyser inhiberade filgotinib företrädesvis aktiviteten av JAK1 och visade > 5 gånger högre potens för JAK1 jämfört JAK2, JAK3 och TYK2. I humancellulära analyser inhiberade filgotinib företrädesvis JAK1/JAK3-medierad signalering nedströms av de heterodimera cytokinreceptorerna för interleukin (IL)-2, IL-4 och IL-15, JAK1/2-medierad IL-6 och JAK1/TYK2-medierad typ I interferoner, med funktionell selektivitet framför cytokinreceptorer som signalerar via par av JAK2 eller JAK2/TYK2. GS-829845, den primära metaboliten av filgotinib, var ungefär 10 gånger mindre aktivt än filgotinib i *in vitro*-analyser, medan den uppvisar en liknande JAK1-selektivitet. I en *in vivo* råttmodell främjades den totala farmakodynamiska effekten främst av metaboliten.

Farmakodynamisk effekt

Hämning av IL-6-inducerad STAT1-fosforylering

Administrering av filgotinib resulterade i en dosberoende hämning av IL-6 inducerad STAT1-fosforylering i helblod från friska försökspersoner. Administrering av Filgotinib påverkade inte JAK2-associerad GM-CSF inducerad STAT5-fosforylering.

Immunoglobuliner

I FINCH 1, 2 och 3 höll sig median- och interkvartilvärdena för IgG, IgM och IgA i serum i stort sett inom de normala referensintervallen under 24-veckorsbehandlingen med filgotinib.

Hematologiska effekter

Behandlingen med filgotinib förknippades med en liten, kortvarig ökning av det genomsnittliga, absoluta lymfocytantalet, vilket höll sig inom det normala referensintervallet och som vecka 12 gradvis hade återgått till baslinjenivåerna efter fortsatt behandling. I FINCH 1, 2 och 3 höll sig medianvärdena för hemoglobin stabilt inom normalintervallet under 24-veckorsbehandlingen med filgotinib. Medianvärdet för blodplättar sjönk något under de första fyra veckorna med filgotinibbehandling, varefter antalet höll sig stabilt under 24 veckor. Medianvärdet för blodplättar höll sig inom normalintervallet.

C-reaktivt protein

Minskning av C-reaktivt protein (CRP) i serum observerades så tidigt som 2 veckor efter påbörjad behandling med filgotinib och värdena höll i sig under 24-veckorsbehandlingen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för filgotinib en gång dagligen bedömdes i tre fas 3-studier (FINCH 1, 2 och 3). Dessa var randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier på patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit diagnostiserade enligt 2010-års kriterier från American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR).

FINCH 1 var en 52 veckor lång studie av 1 755 patienter med reumatoid artrit som hade svarat otillräckligt på MTX. Patienterna fick filgotinib 200 mg en gång dagligen, filgotinib 100 mg en gång dagligen, adalimumab varannan vecka eller placebo, alla som tillägg till en stabil bakgrundsmedicinering med MTX. Vid vecka 24 omrandomiserades patienterna som fick placebo till filgotinib 100 mg eller 200 mg en gång dagligen under vecka 52. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde ett ACR20-svar vid vecka 12.

FINCH 2 var en 24 veckor lång studie av 448 patienter med reumatoid artrit som hade svarat otillräckligt på bDMARDs. Patienter fick filgotinib 200 mg en gång dagligen, filgotinib 100 mg en gång dagligen eller placebo, alla med en fortsatt stabil bakgrundsmedicinering med konventionella syntetiska DMARDs (csDMARD[s]: MTX, hydroxiklorokin, sulfasalazin eller leflunomid). Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde ett ACR20-svar vid vecka 12.

FINCH 3 var en 52 veckor lång studie av 1 249 patienter med reumatoid artrit som inte fått MTX-behandling. Patienter fick filgotinib 200 mg en gång dagligen plus MTX en gång i veckan, filgotinib 100 mg en gång dagligen plus MTX en gång i veckan, filgotinib 200 mg (monoterapi) en gång dagligen, eller MTX (monoterapi) en gång i veckan. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde ett ACR20-svar vid vecka 24.

Kliniskt svar

Högre svarsfrekvenser *versus* placebo eller MTX sågs vid vecka 2 för ACR20, och svaren kvarstod fram till vecka 52.

Behandling med filgotinib 200 mg resulterade i förbättringar i alla individuella ACR-komponenter, inklusive antalet ömma och svullna leder, patientens och läkares globala bedömningar, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), smärtbedömning och CRP med hög känslighet jämfört med placebo eller MTX. I två av fas 3-studierna (FINCH 1 och FINCH 2) genomfördes jämförelsen (*versus* placebo) utöver behandlingar med MTX eller csDMARDs (se ovan).

Låg sjukdomsaktivitet och remission

I alla fas 3-studierna, uppnådde en signifikant högre andel patienter som behandlades med filgotinib 200 mg plus MTX eller annan csDMARD låg sjukdomsaktivitet och/eller remission (DAS28-CRP $\leq 3,2$ och DAS28-CRP $< 2,6$) vid vecka 12 och vecka 24 jämfört med placebo eller MTX. Filgotinib 200 mg var inte sämre (non-inferior) än adalimumab vid vecka 12 för DAS28-CRP $\leq 3,2$ i FINCH 1 (tabell 3).

Tabell 3: Kliniskt svar vid vecka 12, 24 och 52 i FINCH 1, 2 och 3

Behandling	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	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Vecka											
ACR20 (procentandel av patienter)											
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 (procentandel av patienter)											
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 (procentandel av patienter)											
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

Behandling	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	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
DAS28-CRP ≤ 3,2 (procentandel av patienter)											
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 (procentandel av patienter)											
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, ändring från baslinjen (medelvärde)											
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: biologisk DMARD; csDMARD: konventionell syntetisk DMARD; DMARD: sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX för FINCH 3) (statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX för FINCH 3) (nominellt p-värde).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 *versus* adalimumab för FINCH 1 (non-inferiority-test, statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering) (analyserad för DAS28-CRP ≤ 3,2 och < 2,6 endast parvisa jämförelser).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 *versus* adalimumab för FINCH 1 (non-inferiority-test, nominellt p-värde) (analyserat för DAS28-CRP ≤ 3,2 och < 2,6 med endast parvisa jämförelser).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 *versus* adalimumab för FINCH 1 (superiority-test, nominellt p-värde) (analyserat för ACR20/50/70 och DAS28-CRP ≤ 3,2 och < 2,6 med endast parvisa jämförelser).

Obs! Jämförelserna utfördes ovanpå en stabil bakgrundsmedicinering med MTX (FINCH 1) eller csDMARD (FINCH 2).

Radiografisk respons

Hämningen av progressionen av strukturella skador i lederna utvärderades med användning av den modifierade Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter, antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalt (joint space narrowing score) vid vecka 24 och 52 i FINCH 1 och FINCH 3.

Hos patienter som svarade otillräckligt på MTX resulterade behandling med filgotinib plus MTX i en statistiskt signifikant hämning av progression av strukturell leddkada jämfört med placebo plus MTX under vecka 24 (Tabell 4). Analyserna av antal erosioner och minskning av ledspalt överensstämde med de övergripande poängen.

Tabell 4: Radiografisk respons vid vecka 24 och 52 i FINCH 1 och 3

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naiva			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Vecka								
Modifierad Total Sharp Score (mTSS-skala), genomsnittlig förändring (SD) från baslinjen								
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)

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naiva			
	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
Andel patienter utan radiografisk progression a								
24	88 %**	86 %	86 %	81 %	81 %†	77 %	83 %†	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 %††	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

a Ingen progression definierad som mTSS förändring ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX för FINCH 3) (nominellt p-värde).

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Behandling med 200 mg filgotinib resulterade i en signifikant förbättring av fysisk funktion, uppmätt genom förändring från baslinjen i HAQ-DI (tabell 5).

Tabell 5: Genomsnittlig förändring från baslinjen i HAQ- DI vid vecka 12, 24 och 52 i FINCH 1, 2 och 3

Behandling	Genomsnittlig förändring från baslinjen										
	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	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Vecka											
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ- DI)											
Baslinjepoäng	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: biologisk DMARD; csDMARD: konventionell syntetisk DMARD; DMARD: sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (statistiskt signifikant skillnad med multiplikationsjustering).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX för FINCH 3) (nominellt p-värde).

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes genom den korta hälsoenkäten Short Form health survey (SF-36). Patienter som behandlades med filgotinib 200 mg plus MTX eller annan csDMARD uppvisade en större numerisk förbättring från baslinjen med avseende på den totala summan för fysiska komponenten enligt SF-36, såväl som i den funktionella bedömningen enligt Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F) vid vecka 12 och 24 jämfört med placebo plus MTX/csDMARD eller MTX.

Långsiktig effekt

I en långsiktig öppen fas 2 förlängningsstudie (DARWIN 3), observerades kontinuerliga och bestående svar, med ACR20/50/70-svar som bibehölls i upp till 3 år hos patienter som fick filgotinib 200 mg som monoterapi eller med MTX.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för filgotinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk idiopatisk artrit (inklusive reumatoid artrit, ankyloserande spondylartrit, psoriasisartrit och juvenil idiopatisk artrit) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberades filgotinib snabbt och medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen observerades 2 till 3 timmar efter dosering av flera doser; medianvärdet för maximal plasmakoncentration av dess primära metabolit GS-829845 observerades 5 timmar efter dosering av flera doser. Exponeringen (AUC) och C_{\max} för filgotinib och GS-829845 var likartade mellan de friska vuxna individerna och patienterna med reumatoid artrit. Filgotinib och GS-829845 exponeringar (AUC) och C_{\max} är dosproportionella för det terapeutiska dosområdet. Steady-state-koncentrationer av filgotinib uppnås inom 2–3 dagar med försumbar ackumulering efter administrering en gång dagligen. Steady-state-koncentrationer av GS-829845 uppnås inom 4 dagar med ungefär 2 gånger högre ackumulering efter dosering av filgotinib en gång dagligen.

Det fanns inga kliniskt relevanta exponeringsskillnader när filgotinib administrerades med fettrik eller fettsnål mat jämfört med på fastande mage. Filgotinib kan administreras med eller utan mat.

De farmakokinetiska parametrarna för flera doser av filgotinib och GS-829845 kan ses i tabell 6.

Tabell 6: Farmakokinetiska parametrar för flera doser av filgotinib och GS-829845 efter oral administrering av filgotinib 200 mg med eller utan mat hos vuxna med måttligt till svår aktiv reumatoid artrit

Parameter ^a Medel (%CV)	Filgotinib ^b	GS-829845 ^c
C_{\max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)
AUC _{tau} (µg·h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)

CV: variationskoefficient.

a Från intensiva PK-analyser av studier FINCH 1, FINCH 2 och FINCH 3 hos patienter med reumatoid artrit som får 200 mg filgotinib en gång dagligen.

b N=37

c N=33

Distribution

Filgotinib och GS-829845 är lågt bundet till humana plasmaproteiner (55–59 % respektive 39–44 % bundet). Blod-till-plasmakvoten för filgotinib varierade från 0,85 till 1,1 vilket indikerar att det inte finns föredragen distribution av filgotinib och GS-829845 i blodceller. Filgotinib och GS-829845 är ett P-gp-transportsubstrat.

Metabolism

Filgotinib metaboliseras i stor utsträckning och cirka 9,4 % och 4,5 % av en oralt administrerad dos utsöndras som oförändrat filgotinib i urin respektive avföring. Filgotinib metaboliseras främst av CES2 och i mindre utsträckning av CES1. Både CES2 och CES1 bildar GS-829845, en aktiv, cirkulerande metabolit som är ungefär 10 gånger mindre potent än modersubstansen. I en klinisk farmakologisk studie svarade filgotinib och GS-829845 för huvuddelen av radioaktiviteten som cirkulerade i plasma (2,9 % respektive 92 %). Inga andra viktiga metaboliter identifierades.

Eftersom både filgotinib och GS-829845 bidrar till effekten, kombinerades deras exponeringar till en enda parameter, AUC_{eff}. AUC_{eff} är summan av AUC för filgotinib och GS-829845, korrigerade för deras respektive molekylvikter och styrka.

Eliminering

Cirka 87 % av den administrerade dosen eliminerades i urinen som filgotinib och dess metaboliter, medan cirka 15 % av dosen eliminerades i avföringen. GS-829845 stod för cirka 54 % respektive

8,9 % av den dos som utsöndrades i urinen respektive i avföringen. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för filgotinib och GS-829845 var ungefär 7 respektive 19 timmar.

Andra särskilda populationer

Vikt, kön, etnisk folkgrupp och ålder

Kroppsvikt, kön, etnisk folkgrupp och ålder hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken (AUC) för filgotinib eller GS-829845.

Äldre

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i genomsnittliga filgotinib och GS-829845-exponeringar (AUC och C_{max}) mellan äldre patienter i åldrarna ≥ 65 år jämfört med vuxna patienter i åldrarna < 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för filgotinib och GS-829845 påverkades inte hos personer med lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 60 till < 90 ml/min). Ökade exponeringar (AUC) av filgotinib och GS-829845 och kombinerad AUC_{eff} (\leq faktor 2), observerades hos personer med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30 till < 60 ml/min). Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl 15 till < 30 ml/min) ökade exponeringen för filgotinib (AUC) 2,2 gånger högre och GS-829845-ökade markant 3,5 gånger högre, vilket resulterade i en 3 gånger högre ökning av AUC_{eff} . Farmakokinetiken för filgotinib har inte studerats hos patienter med dialyskrävande njursjukdom (CrCl < 15 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt relevanta förändringar i exponeringen (AUC) av filgotinib och GS-829845 var för sig eller i kombination (AUC_{eff}) observerades hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B). Farmakokinetiken för filgotinib har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Filgotinibs effekt på andra läkemedel

Potentiella interaktioner mellan filgotinib och samtidigt administrerade läkemedel listas i tabell 7 nedan (en ökning indikeras som ”↑”, en minskning som ”↓” och ingen förändring som ”↔”; inga effektgränser är 70 – 143 % om inte annat anges).

Tabell 7: Interaktionsstudier med filgotinib¹

Läkemedel efter terapeutiska områden/möjlig interaktionsmekanism	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}	Rekommendation gällande samadministrering med filgotinib
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Medel mot mykobakterier		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen) ² (P-gp-induktion)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C_{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C_{max} : ↓ 19 % AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.

Läkemedel efter terapeutiska områden/möjlig interaktionsmekanism	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation gällande samadministrering med filgotinib
Antimykotika		
Itrakonazol (200 mg engångsdos) ³ (P-gp-hämning)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
ANTACIDA		
Famotidin (40 mg två gånger dagligen) ² (Ökar gastriskt pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
Omeprazol (40 mg en gång dagligen) ² (Ökar gastriskt pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
ORALA ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg engångsdos) ⁴ (Hämning av OCT2, MATE1 och MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
ORALA KONTRACEPTIVA MEDEL		
Etinylestradiol (0,03 mg engångsdos)/Levonorgestrel (0,15 mg engångsdos) ⁴	Etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
SEDATIVA LÄKEMEDEL		
Midazolam (2 mg engångsdos) ^{4,5} (Hämning av CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.

GS-829845: primär metabolit av filgotinib.

1 Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga personer.

2 Studie utfördes med filgotinib 200 mg engångsdos.

3 Studie utfördes med filgotinib 100 mg engångsdos.

4 Studie utfördes med 200 mg filgotinib en gång dagligen.

5 Bioekvivalensgränserna är 80–125 % för midazolam och 1'OH-midazolam.

6 Eftersom både filgotinib och GS-829845 bidrar till effekten, kombinerades deras exponeringar till en enda parameter, AUC_{eff}. AUC_{eff} är den kombinerade AUC för filgotinib och GS-829845, efter justering för deras respektive molekylvikter och styrka.

Potential hos filgotinib att påverka andra läkemedel

In vitro-data indikerar att filgotinib och GS-829845 inte hämmar aktiviteten av följande: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Filgotinibs potential att inducera CYP2B6 konstitutiv androstanreceptor (constitutive androstane receptor, CAR)-medierad metabolism *in vivo* är okänd. *In vitro*-data ger inga slutsatser angående filgotinibs potential att hämma eller inducera CYP1A2. *In vivo*-data påvisade ingen hämning eller induktion av CYP3A4-medierad metabolism.

In vitro-studier indikerar att filgotinib och GS-829845 inte hämmar OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 eller OAT4 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro*-data indikerar att filgotinib och GS829845 har potential att hämma OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 (endast filgotinib) och MATE2K. Medan *in vitro*-studier indikerar att filgotinib inte hämmar P-gp eller BCRP, är resultaten för GS-829845 ofullständiga och *in vivo*-hämning av P-gp eller BCRP av GS-829845 kan inte uteslutas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

Den karcinogena potentialen hos filgotinib har utvärderats i en 6 månader lång studie av rasH2-transgen med möss och en 2-årsstudie med råttor. Filgotinib var inte karcinogent hos möss vid upp till 150 mg/kg/dag, vilket resulterade i cirka 25 respektive 12 gånger så hög exponeringen som hos människor vid doserna 100 mg respektive 200 mg en gång dagligen. I den 2-åriga studien hos råttor resulterade behandling med filgotinib i en ökning av incidensen och minskningen av latens för godartade Leydig-celltumörer vid den högsta dosen på 45 mg/kg/dag (exponeringar med cirka 4,2 gånger exponeringen hos människor vid en dos på 200 mg en gång dagligen). Den kliniska relevansen av detta fynd är liten.

Filgotinib var varken mutagent eller klastogent i den bakteriella omvända mutationsanalysen *in vitro*, kromosomavvikelseanalysen *in vitro* eller i mikronukleusanalysen av råttor *in vivo*.

Biverkningar av degeneration/nekros av ameloblaster på framtänder observerades hos råttor vid exponeringar som var 21 till 28 gånger högre än kliniska exponeringar av 200 mg filgotinib-doser, med exponeringsmarginaler för No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL)-intervallet från faktor 3,5 till faktor 8. Den mänskliga relevansen av dessa tandfynd anses vara låg eftersom i motsats till vuxna patienter är ameloblaster kvar hos råttor upp till vuxen ålder för att stödja en livslång kontinuerlig tillväxt.

Nedsatt spermatogenes och histopatologiska effekter på manliga reproduktionsorgan (testiklar och epididymis) observerades hos råttor och hundar i samband med filgotinib. Vid de nivåer där inga skadliga effekter kan iaktas (No Observed Adverse Effect Levels – NOAEL) hos hundar (den mest känsliga arten) är exponeringsmarginalen 2,7 gånger större än vid en dos på 200 mg en gång dagligen hos människor. Svårighetsgraden av de histologiska effekterna var dosberoende. Spermatogena och histopatologiska effekter var inte fullt reversibla vid lägre exponeringar och var irreversibla vid exponeringsmarginaler på cirka 7 till 9 gånger större än exponeringen vid en dos på 200 mg en gång dagligen hos människor.

Embryofosterutvecklingsstudier hos råttor och kaniner visade embryofetalitet och teratogenicitet vid exponeringar som kan jämföras med en dos av filgotinib 200 mg en gång dagligen hos människor. Viscerala missbildningar och skelettmissbildningar och/eller variationer av dessa observerades vid alla dosnivåer av filgotinib.

Filgotinib administrerades till gravida råttor i doser på 25, 50 och 100 mg/kg/dag. Dosrelaterade öknningar i förekomsten av intern hydrocefali, utvidgade urinledare och flera vertebrala avvikelser sågs vid alla dosnivåer. Vid 100 mg/kg/dag noterades ett ökat antal fall med tidig och sen resorption tillsammans med ett minskat antal livskraftiga foster. Dessutom minskade fostrens kroppsvikt.

Hos kaniner orsakade filgotinib missbildningar av inre organ och då huvudsakligen i lungorna och det kardiovaskulära systemet, vid en dosnivå på 60 mg/kg/dag. Filgotinib orsakade skelettmissbildningar som drabbade ryggradsregionen vid dosnivåer på 25 och 60 mg/kg/dag, då främst ryggrad, revben och bäcken. Sammanväxning av bröstbenssegmenten förekom också vid filgotinib 10 mg/kg/dag. Fördröjd benbildning sågs vid 60 mg/kg/dag.

Inga biverkningar på den pre-/postnatala utvecklingen observerades hos råttor i en pre- och postnatal utvecklingsstudie av filgotinib och GS-829845. Filgotinib och GS-829845 detekterades hos diande rättungar efter administration av filgotinib till diande honrättor från graviditetsdag 6 till 10 dagar efter födseln i dosnivåer på 2, 5 och 15 mg/kg/dag, troligtvis på grund av förekomst av filgotinib i bröstmjölk. Vid den högsta testade dosen var moderns systemiska exponering (AUC) för filgotinib hos rättor ungefär två gånger större än exponeringen hos människor vid dosen 200 mg en gång dagligen. Exponeringarna hos diande valpar var mindre än 6 % av exponeringen för modern dag 10 efter födseln. På grund av djurens låga exponering bedömdes den pre-/postnatala utvecklingsstudien som ofullständig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Förgelatiniserad stärkelse
Kolloidal kiseldioxid
Fumarsyra
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita burkar av högdensitetspolyeten (HDPE), förslutna med ett barnskyddande skruvlock i polypropen (PP) med en induktionstät fodring av aluminiumfolie. Varje burk innehåller antingen en behållare eller dospåse som innehåller torkmedlet kiselgel och polyesterhölje.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: kartong som innehåller en burk med 30 filmdragerade tabletter och kartong som innehåller 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter

EU/1/20/1480/001

EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: DD månad ÅÅÅÅ

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på webbplatsen för Europeiska läkemedelsmyndigheten <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot särskilt recept (se Bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan lansering av Jyseleca i alla medlemsstater måste innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehåll och utformning av utbildningsprogrammet, inklusive media för kommunikation, distributionsformer och andra aspekter av programmet.

Syftet med programmet är att öka medvetenheten hos hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om riskerna för allvarliga och opportunistiska infektioner, fostermissbildningar (graviditetsrisk), potentiell

påverkan på manlig fertilitet, venösa tromboembolismer (VTE) och allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) samt hanteringen av dessa risker.

MAH ska säkerställa att i varje medlemsland där Jyseleca marknadsförs ska all sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva, dispensera eller använda Jyseleca ha tillgång till/tillhandahållas följande utbildningspaket:

Utbildningsmaterialet till sjukvårdspersonal ska innehålla:

- Produktresumé
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientinformationskortet

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande delar:

- Allmän introduktion om att vägledningen för sjukvårdspersonal innehåller viktig information för att underlätta samtal med patienterna vid förskrivningen av filgotinib. Vägledningen informerar också om steg som kan vidtas för att minska patientens risk med avseende på viktiga säkerhetsaspekter av filgotinib.
- Instruktioner till sjukvårdspersonal för att informera patienter om patientkortets syfte
- Risk för allvarliga och opportunistiska infektioner inklusive tuberkulos (TB) och herpes zoster
 - Information om risken för infektioner under behandling med filgotinib
 - Detaljerad information om hanteringen av infektionsrisken med föreslagna kliniska åtgärder, dvs. vilka kontraindikationer som bör beaktas före insättning av filgotinib, screening för tuberkulos, herpes zoster, viral hepatit och åtgärder som ska vidtas vid infektion
 - Information att undvika levande attenuerade vacciner omedelbart före eller under behandling med filgotinib
 - Information om lämpliga instruktioner till patienter för att söka akut medicinsk vård om de utvecklar några tecken som tyder på en infektion
- Risk för embryoletalitet och teratogenicitet
 - Information om risken för teratogenicitet under behandling med filgotinib
 - Detaljerad information om nödvändiga åtgärder för att minimera risken för exponering under graviditet för fertila kvinnor baseras på följande: filgotinib är kontraindicerat under graviditet. Kvinnor i fertil ålder måste uppmanas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst en vecka efter avslutad behandling med filgotinib. Patienter ska uppmanas att omedelbart meddela sjukvårdspersonal om de tror att de är gravida eller om graviditet har bekräftats. Sjukvårdspersonal ska aktivt samtala med patienter om eventuella nuvarande eller framtida graviditetsplaner
 - Instruktioner för att informera patienter som ammar eller avser att amma om att filgotinib inte ska användas
- Risk för nedsatt spermatogenes, vilket leder till möjlig nedsättning av manlig fertilitet
 - Information om den potentiella risken för nedsatt spermatogenes vid behandling med filgotinib, baserad på tillgängliga data
 - Instruktioner för att samtala med manliga patienter om deras planer att skaffa barn, informera om potentialen för minskning av antal spermier vid behandling med filgotinib och den möjliga påverkan på fertiliteten
- Risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Vägledning om användningen av filgotinib hos patienter med riskfaktorer för VTE
 - Information om risken för VTE under behandling med filgotinib
 - Detaljer om hantering av risken för VTE med föreslagna kliniska åtgärder, dvs utsättning av behandling med filgotinib vid förekomsten av kliniska egenskaper av VTE, periodisk utvärdering av patientens risker för VTE
- Risk för allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)
 - Vägledning om användning av filgotinib hos patienter med riskfaktorer för MACE
 - Information om risken för MACE under behandlingen med filgotinib
 - Information om risken för en ökning av lipidparametrar inklusive dosberoende ökning av totalt kolesterol och lipoprotein med hög densitet

- Förskrivning hos äldre (75 år och äldre)
 - Information om behandling med filgotinib av patienter äldre än 75 år
 - Vägledning om dosen filgotinib som ska användas till patienter äldre än 75 år
- Instruktioner för tillgång till digital information för hälso- och sjukvårdspersonal
- Instruktioner för hur biverkningar ska rapporteras

Patientinformationspaketet ska innehålla:

- Bipacksedel
- Patientinformationskortet

Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:

- Kontaktuppgifter till förskrivaren av filgotinib.
- Instruktioner om att patienten alltid ska bära med sig patientkortet och instruktioner om att det ska visas för annan hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i patientens vård (dvs. personal som inte förskriver filgotinib, sjukvårdspersonal på akutmottagningar osv.)
- Information om tecken och symtom på djup ventrombos eller lungemboli, som är väsentligt för patienten att känna till så att patienten kan uppsöka sjukvård.
- Information om tecken och symtom på allvarliga och opportunistiska infektioner, däribland herpes zoster, som är mycket viktigt för patienten att känna till så att patienten kan uppsöka sjukvård.
 - Rådgivande information till patienter och sjukvårdspersonal om risken för immunisering med levande vacciner under behandling med filgotinib
- Information om graviditet, preventivmedel och amning
 - Tydlig information att filgotinib inte får användas under graviditet
 - Information att patienter ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med filgotinib och i minst en vecka efter avslutad behandling med filgotinib
 - Uppmaning att filgotinib inte får användas under amning
 - Information om möjlig påverkan på manlig fertilitet
- Information om att kontrollera kolesterolnivåerna under behandling.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg filgotinib (som maleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

QR-kod som ska ingå
www.jyseleca.eu

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1480/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1480/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jyseleca 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen inkluderad.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg filgotinib (som maleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1480/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1480/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR 200 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg filgotinib (som maleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

QR-kod som ska ingå

www.jyseleca.eu

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1480/003 30 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1480/004 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jyseleca 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen inkluderad.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK FÖR 200 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg filgotinib (som maleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1480/003 30 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1480/004 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter filgotinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Jyseleca är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Jyseleca
3. Hur du tar Jyseleca
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jyseleca ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Jyseleca är och vad det används för

Jyseleca innehåller den aktiva substansen filgotinib. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas januskinashämmare, som bidrar till att minska inflammationer.

Jyseleca används för att behandla vuxna med reumatoid artrit, en sjukdom som orsakar inflammation i lederna. Det kan användas om tidigare behandling inte fungerat tillräckligt bra eller inte tolererats. Jyseleca kan användas ensamt eller tillsammans med ett annat läkemedel mot artrit, metotrexat.

Jyseleca minskar inflammation i kroppen. Det hjälper till att minska smärta, trötthet, stelhet och svullnad i lederna, och bromsar skadeor på ben och brosk i lederna. Dessa effekter kan göra det lättare för dig att utföra dina vanliga dagliga aktiviteter och förbättra din livskvalitet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Jyseleca

Ta inte Jyseleca

- **om du är allergisk** mot filgotinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om du har aktiv tuberkulos (TBC).**
- **om du har en aktiv allvarlig infektion** (se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).
- **om du är gravid** eller tror att du kan vara gravid.

→ Om något av detta gäller för dig **ta inte Jyseleca och tala med läkare omedelbart.**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Jyseleca:

- **om du har en infektion** eller om du ofta får infektioner. Tala om för läkaren om du blir sjuk (särskilt om du får feber eller frossa, andnöd, ihållande hosta eller trötthet) medan du tar Jyseleca. Jyseleca kan minska kroppens förmåga att bekämpa infektioner. Det kan förvärra en pågående infektion eller öka risken för att få en ny infektion. Det är större risk att du får en allvarlig infektion om du är 75 år eller äldre.
- **om du har eller tidigare har haft tuberkulos (TBC)** eller har kommit i kontakt med någon med tuberkulos. Du kan behöva lämna prover för att kontrollera om du har tuberkulos innan och under behandling med Jyseleca.
- **om du har haft en herpes zoster-infektion (bältros)** tidigare, Jyseleca kan göra så att infektionen kommer tillbaka. Tala om för läkaren om du får smärtsamma hudutslag med blåsor under behandlingen med Jyseleca. Detta kan vara tecken på bältros.
- **om du har eller tidigare har haft hepatit B eller C.**
- **om du har cancer.** Läkaren behöver bedöma om du ska behandlas med Jyseleca.
- **om du löper hög risk att utveckla hudcancer** kan läkaren rekommendera förebyggande åtgärder som exempelvis regelbundna hudundersökningar när du tar Jyseleca. Tala med din läkare om du utvecklar en ny hudförändring eller får någon förändring av utseendet på din hud. Vissa patienter som har fått behandling med Jyseleca har utvecklat hudcancer.
- **om du är man** kan Jyseleca minska din fertilitet (minska förmågan att få barn) eller orsaka infertilitet (oförmåga att få barn). Se även avsnittet ”Manlig fertilitet”.
- **om du nyligen har vaccinerats** eller ska göra det. Vissa typer av vacciner (levande vacciner) rekommenderas inte när du använder Jyseleca. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta Jyseleca. De kan vilja säkerställa att dina vaccinationer är uppdaterade.
- **om du har hjärtproblem, högt blodtryck eller högt kolesterol.**
- **om du tidigare har haft blodproppar** i benens vener (djup ventrombos) eller lungor (lungemboli). Tala om för läkaren om du är ont i ett ben och det svullnar, eller får bröstsmärta eller blir andfådd. Detta kan vara tecken på blodproppar i venerna.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Jyseleca

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel, speciellt om du använder läkemedel som påverkar ditt immunsystem (som t.ex. azathioprin, ciklosporin och takrolimus).

Det är också mycket viktigt att tala med din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- läkemedel för att behandla hjärtsvikt, hjärtsjukdom eller högt blodtryck (såsom digoxin, diltiazem, karvedilol eller valsartan)
- läkemedel för behandling av högt kolesterol (såsom fenofibrat eller statiner inklusive atorvastatin, pravastatin eller simvastatin)

Graviditet, preventivmedel, amning och manlig fertilitet

Graviditet

Jyseleca får inte användas under graviditet. Ta inte detta läkemedel om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller om du planerar att skaffa barn. Rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Preventivmedel

Undvik att bli gravid medan du tar Jyseleca. Du ska använda ett effektivt preventivmedel medan du tar Jyseleca, och i minst en vecka efter att du har tagit din sista dos av Jyseleca. Om du blir gravid medan du tar Jyseleca ska du sluta ta tablettorna och tala om det för läkare omedelbart.

Amning

Du ska inte amma medan du tar Jyseleca. Det är inte känt om den aktiva substansen överförs till bröstmjölks.

Manlig fertilitet

Om du är man och tar Jyseleca är det möjligt att detta läkemedel kan påverka din spermproduktion och kan minska din fertilitet, (försämra förmågan att få barn) eller leda till infertilitet (oförmåga att få barn). Det är inte känt om dessa effekter kan vara tillfälliga eller bestående. Tala med läkare om du har några frågor eller oro över detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Jyseleca kan orsaka yrsel. Om du känner dig yr när du tar Jyseleca ska du inte köra bil eller annat fordon eller använda verktyg eller maskiner.

Jyseleca innehåller laktos

Varje Jyseleca 100 mg filmdragerad tablett innehåller 76 mg laktos och varje Jyseleca 200 mg filmdragerad tablett innehåller 152 mg laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Jyseleca

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en 200 mg tablett en gång dagligen.

Om du är äldre än 75 år eller om du har njurproblem kan läkaren rekommendera en dos på en 100 mg tablett en gång dagligen. Tala med läkare om du har allvarliga leverproblem, eftersom Jyseleca inte rekommenderas till dig.

Svälj tabletten med ett glas vatten. Tabletten får inte delas, krossas eller tuggas innan du sväljer, eftersom det kan förändra mängden läkemedel som kommer in i kroppen. Du kan ta Jyseleca med mat eller mellan måltider. Torkmedlet ska inte sväljas.

Ta Jyseleca vid samma tidpunkt varje dag. Detta hjälper dig att komma ihåg att ta tabletterna.

Din läkare kan avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent om blodprover visar ett lågt antal vita eller röda blodkroppar.

Om du har tagit för stor mängd av Jyseleca

Om du har tagit fler tabletter än vad du borde ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du har glömt att ta Jyseleca

- Om du glömt att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg.
- Om det har gått en hel dag (24 timmar) utan att du tagit en dos ska du hoppa över den glömda dosen och endast ta en dos vid tidpunkten då du brukar ta din dos.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Jyseleca

Om du slutar ta Jyseleca ska du genast tala om det för läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala med läkare eller uppsök omedelbart sjukvården om du får några tecken på allvarlig infektion såsom:

- feber och symtom på urinvägsinfektion (urinering oftare än vanligt, smärta eller obehag vid urinering eller ryggsmärta). Urinvägsinfektioner är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare), och vissa av dessa kan vara allvarliga.
- lunginflammation: symtomen kan vara ihållande hosta, feber, andnöd och trötthet. Detta är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- bältros (herpes zoster): symtomen kan vara smärtsamma hudutslag med blåsor. Detta är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Övriga biverkningar

Tala med läkare om du märker av någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- infektioner i näsa och hals
- yrsel
- illamående.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Blodprover kan visa:

- lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler)
- en ökning av ett muskelenzym som kallas kreatinfosfokinase
- ökad nivå av blodfett (kolesterol).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du hjälpa till att ge mer information om säkerheten för detta läkemedel.

5. Hur Jyseleca ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Använd inte detta läkemedel om du upptäcker att förseglingen på burken är trasig eller saknas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgotinib. En filmdragerad tablett innehåller 100 eller 200 mg filgotinib (som filgotinibmaleat).

- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, pregelatiniserad stärkelse, kolloidal kiseldioxid, fumarsyra, magnesiumstearat

Filmdragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol, talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter är beige, 12 mm × 7 mm, kapselformade med ”GSI” på ena sidan och ”100” på den andra.

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter är beige, 17 mm × 8 mm, kapselformade med ”GSI” på ena sidan och ”200” på den andra.

Jyseleca 100 mg och 200 mg finns i burkar med 30 tabletter och i förpackningar bestående av 3 burkar, vardera innehållande 30 tabletter. Varje burk innehåller ett torkmedel med kiseldioxidgel som måste behållas i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet med kiseldioxidgel finns i en separat påse eller behållare och ska inte sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Galapagos Biopharma Belgium B.V.
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Galapagos Biopharma Belgium B.V.
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Galapagos Biopharma Netherlands B.V.
Tel.: 00800 7878 1345

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Galapagos Biopharma Spain, S.L.
Tel.: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél : 00800 7878 1345

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Galapagos Biopharma Italy S.r.l.
Tel.: 00800 7878 1345

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

QR-kod som ska ingå

www.jyseleca.eu