

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jyseleca 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Jyseleca 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jyseleca 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder filgotinibmaleat tilsvarende 100 mg filgotinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 76 mg laktose (som monohydrat).

Jyseleca 200 mg-tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder filgotinibmaleat tilsvarende 200 mg filgotinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 152 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Jyseleca 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Beige 12 x 7 mm, kapselformet, filmdrasjert tablett preget med “G” på den ene siden og “100” på den andre.

Jyseleca 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Beige 17 x 8 mm, kapselformet, filmdrasjert tablett preget med “G” på den ene siden og “200” på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Jyseleca er indisert for behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Jyseleca kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX).

Ulcerøs kolitt

Jyseleca er indisert for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med filgotinib skal initieres av en lege med erfaring fra behandling av revmatoid artritt eller ulcerøs kolitt.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av filgotinib for voksne pasienter er 200 mg én gang daglig.

Hos voksne med økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE), alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) og malignitet (se pkt. 4.4) er den anbefalte dosen 100 mg én gang daglig, og kan trappes opp til 200 mg én gang daglig ved utilstrekkelig sykdomskontroll. Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosen brukes.

Ulcerøs kolitt

Induksjonsbehandling

Anbefalt dose for induksjonsbehandling er 200 mg én gang daglig.

For pasienter med ulcerøs kolitt som ikke viser tilstrekkelig terapeutisk nytte i løpet av de første 10 ukene med behandling, kan ytterligere 12 uker med induksjonsbehandling med filgotinib 200 mg én gang daglig gi ytterligere symptomlindring (se pkt. 5.1). Pasienter som ikke har vist terapeutisk nytte etter 22 uker med behandling, skal seponere filgotinib.

Vedlikeholdsbehandling

Anbefalt dose for vedlikeholdsbehandling er 200 mg én gang daglig.

Hos voksne med høyere risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4) er den anbefalte vedlikeholdsdosen 100 mg én gang daglig. Ved sykdomsoppblussing kan dosen trappes opp til 200 mg én gang daglig. Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosen brukes.

Laboratorieovervåking og oppstart av eller avbrudd i behandling

Veiledning for laboratorieovervåking og oppstart av eller avbrudd i behandling er oppgitt i tabell 1. Hvis pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, skal behandlingen avbrytes til infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.4).

Tabell 1: Laboratoriemålinger og overvåkningsveiledning

Laboratoriemåling	Handling	Overvåkningsveiledning
Absolutt nøytrofittall (ANC)	Behandling skal ikke startes, eller skal avbrytes, hvis ANC er $< 1 \times 10^9$ celler/l. Behandlingen kan gjenopptas når ANC kommer over denne verdien igjen	Før behandlingsstart og deretter i henhold til rutinemessig pasientoppfølging
Absolutt lymfocytall (ALC)	Behandling skal ikke startes, eller skal avbrytes, hvis ALC er $< 0,5 \times 10^9$ celler/l. Behandlingen kan gjenopptas når ALC kommer over denne verdien igjen	
Hemoglobin (Hb)	Behandling skal ikke startes, eller skal avbrytes, hvis Hb er < 8 g/dl. Behandlingen kan gjenopptas når Hb kommer over denne verdien igjen.	
Lipidparametre	Pasienter skal håndteres i henhold til internasjonale kliniske retningslinjer for hyperlipidemi	12 uker etter oppstart av behandling og deretter i henhold til internasjonale kliniske retningslinjer for hyperlipidemi

Spesielle populasjoner*Eldre*Revmatoid artritt

Hos pasienter med revmatoid artritt i alderen 65 år og eldre er den anbefalte dosen 100 mg én gang daglig, og kan trappes opp til 200 mg én gang daglig ved utilstrekkelig sykdomskontroll (se pkt. 4.4). Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosen brukes.

Ulcerøs kolitt

Hos pasienter med ulcerøs kolitt i alderen 65 år og eldre er den anbefalte dosen 200 mg én gang daglig for induksjonsbehandling og 100 mg én gang daglig for vedlikeholdsbehandling (se pkt. 4.4). Ved sykdomsoppblussing kan dosen trappes opp til 200 mg én gang daglig. Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosen brukes. Filgotinib er ikke anbefalt hos pasienter over 75 år, da det ikke finnes data for denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $[CrCl] \geq 60$ ml/min). En dose på 100 mg filgotinib én gang daglig anbefales for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 15 til < 60 ml/min). Filgotinib er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom ($CrCl < 15$ ml/min) og anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Filgotinib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av filgotinib hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Jyseleca kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Det er ikke undersøkt om tablettene kan deles, knuses eller tygges, og det anbefales at tablettene svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Filgotinib skal bare brukes hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer hos:

- pasienter som er 65 år eller eldre
- pasienter med en historikk med aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer (som nåværende eller tidligere langvarig røyking)
- pasienter med risikofaktorer for malignitet (f.eks. nåværende eller tidligere malignitet)

Immunsuppressive legemidler

Det er ikke anbefalt å kombinere filgotinib med andre potente immunsuppressive midler, slik som ciklosporin, takrolimus, biologiske legemidler eller andre Janus-kinase (JAK)-hemmere, ettersom risikoen for ytterligere immunsuppresjon ikke kan utelukkes.

Infeksjoner

Infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner, har blitt rapportert hos pasienter som fikk filgotinib. Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen med filgotinib var pneumoni (se pkt. 4.8). Blant opportunistiske infeksjoner er tuberkulose, øsofageal candidiasis og kryptokokkose rapportert med filgotinib.

Risiko og nytte ved behandling skal vurderes før oppstart av filgotinib hos pasienter:

- med kronisk eller residiverende infeksjon
- som har vært eksponert for tuberkulose
- med en alvorlig eller opportunistisk infeksjon i anamnesen
- som har bodd eller reist i områder med endemisk tuberkulose eller endemiske mykoser, eller
- med underliggende tilstander som kan predisponere dem for infeksjon.

Pasienter skal overvåkes nøye for utvikling av tegn og symptomer på infeksjoner under og etter behandling med filgotinib. Hvis en infeksjon utvikles under behandling med filgotinib, skal pasienten overvåkes nøye og behandlingen med filgotinib avbrytes midlertidig hvis pasienten ikke responderer på standard antimikrobiell behandling. Behandling med filgotinib kan gjenopptas når infeksjonen er under kontroll.

Siden det er generelt en høyere forekomst av infeksjoner hos eldre og i diabetespopulasjonene, bør det utvises forsiktighet ved behandling av eldre og pasienter med diabetes. Hos pasienter som er 65 år og eldre, skal filgotinib kun brukes hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer (se pkt. 4.2).

Tuberkulose

Pasienter skal screenes for tuberkulose før oppstart av filgotinib. Filgotinib skal ikke administreres til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Hos pasienter med latent tuberkulose bør standard antimykobakteriell behandling startes før administrering av filgotinib.

Pasientene må overvåkes for utvikling av tegn og symptomer på tuberkulose, inkludert pasienter som testet negativt for latent tuberkuloseinfeksjon før behandlingsstart.

Virusreakivering

Virusreakivering, inkludert tilfeller av herpesvirusreakivering (f.eks. herpes zoster), er rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). I kliniske studier på revmatoid artritt synes risikoen for herpes zoster å være høyere hos kvinnelige pasienter, pasienter av asiatisk opprinnelse, pasienter i alderen ≥ 50 år, pasienter med herpes zoster i anamnesen, pasienter med kronisk lungesykdom i anamnesen, og pasienter behandlet med filgotinib 200 mg én gang daglig. Hvis en pasient får herpes zoster skal behandlingen med filgotinib avbrytes midlertidig til infeksjonen har opphørt.

Screening for virushepatitt og overvåkning for reaktivering skal utføres i henhold til kliniske retningslinjer før oppstart og under behandling med filgotinib. Pasienter som var positive for både hepatitt C-antistoff og hepatitt C-virus-RNA ble ekskludert fra kliniske studier. Pasienter som var positive for hepatitt B-overflateantigen eller hepatitt B-virus-DNA ble ekskludert fra kliniske studier.

Malignitet

Lymfom og andre maligniteter har blitt rapportert hos pasienter som får JAK-hemmere, inkludert filgotinib. I en stor, randomisert, aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) med pasienter med revmatoid artritt i alderen 50 år og eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av maligniteter, særlig lungekreft, lymfom og ikke-melanom hudkreft (NMSC) med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Hos pasienter i alderen 65 år og eldre, pasienter som røyker eller tidligere har røkt lenge, eller som har andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. nåværende malignitet eller malignitet i anamnesen), skal filgotinib bare brukes hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer.

Ikke-melanom hudkreft

NMSC har blitt rapportert hos pasienter som fikk behandling med filgotinib. Regelmessig undersøkelse av huden anbefales for alle pasienter, særlig dem som har økt risiko for hudkreft.

Hematologiske unormalheter

$ANC < 1 \times 10^9$ celler/l (se pkt. 4.8) og $ALC < 0,5 \times 10^9$ celler/l ble rapportert hos ≤ 1 % av pasientene i kliniske studier på revmatoid artritt og hos < 3 % av pasientene i kliniske studier på ulcerøs kolitt. Behandling skal ikke initieres, eller skal avbrytes midlertidig, hos pasienter med $ANC < 1 \times 10^9$ celler/l, $ALC < 0,5 \times 10^9$ celler/l eller hemoglobin < 8 g/dl observert under rutinemessig pasientoppfølging (se pkt. 4.2).

Vaksinasjoner

Bruk av levende vaksiner under eller rett før behandling med filgotinib anbefales ikke. Det anbefales at vaksinasjoner, inkludert profylaktiske zoster-vaksinasjoner, oppdateres i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for vaksinerings før oppstart av behandling med filgotinib.

Lipider

Behandling med filgotinib ble assosiert med doseavhengige økninger i lipidparametre, inkludert nivåene av total kolesterol og HDL-kolesterol, mens nivåene av LDL-kolesterol var noe forhøyet (se pkt. 4.8). LDL-kolesterol gikk tilbake til nivåene før behandling hos de fleste pasientene som begynte med statinbehandling mens de tok filgotinib. Effekten av disse forhøyede lipidparametrene på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke fastslått (se pkt. 4.2 for monitoreringsveiledning).

Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE)

Hendelser med MACE har vært observert hos pasienter som tar filgotinib.

I en stor, randomisert, aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) med pasienter med revmatoid artritt i alderen 50 år og eldre, med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt (MI) og ikke-fatalt slag, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Derfor skal bruk av filgotinib hos pasienter i alderen 65 år og eldre, pasienter som røyker eller tidligere har røkt lenge, og pasienter med en historikk med kardiovaskulær sykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, bare brukes hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Hendelser med dyp venetrobose (DVT) og lungeemboli (PE) har vært rapportert hos pasienter som fikk JAK-hemmere, inkludert filgotinib.

I en stor, randomisert, aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) med pasienter med revmatoid artritt i alderen 50 år og eldre, med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig høyere forekomst av VTE, inkludert dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller risikofaktorer for malignitet (se også pkt. 4.4 «Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE)» og «Malignitet») skal filgotinib bare brukes hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer.

Hos pasienter med andre kjente risikofaktorer for VTE enn kardiovaskulære risikofaktorer og risikofaktorer for malignitet, skal filgotinib brukes med forsiktighet. Andre risikofaktorer for VTE enn kardiovaskulære risikofaktorer og risikofaktorer for malignitet inkluderer VTE i anamnesen, pasienter som skal gjennomgå større kirurgi, immobilisering, bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler eller hormonerstatningsbehandling, arvelig koagulasjonssykdom.

Pasienter skal re-evalueres regelmessig under behandling med filgotinib for å vurdere endringer i risiko for VTE.

Pasienter med tegn og symptomer på VTE skal vurderes straks, og filgotinib skal seponeres hos pasienter med mistenkt VTE, uavhengig av dose.

Bruk hos pasienter i alderen 65 år og eldre

På grunn av den økte risikoen for MACE, maligniteter, alvorlige infeksjoner og dødelighet uansett årsak hos pasienter i alderen 65 år og eldre, som observert i en stor, randomisert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer), skal filgotinib bare brukes hos disse pasientene hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer.

Laktoseinnhold

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på filgotinib

Filgotinib metaboliseres hovedsakelig av karboksylesterase 2 (CES2) som kan hemmes *in vitro* av legemidler som fenofibrat, karvedilol, diltiazem eller simvastatin. Den kliniske relevansen for denne interaksjonen er ukjent.

Effekt av filgotinib på andre legemidler

Filgotinib er ikke en klinisk relevant hemmer eller induktor av de fleste enzymer eller transportører som ofte er involvert ved interaksjoner, slik som cytokrom P450 (CYP)-enzymer og UDP-glukuronosyltransferaser (UGT).

In vitro-studiene er ufullstendige med hensyn til potensialet for filgotinib til å indusere CYP2B6. Induksjon *in vivo* kan ikke utelukkes.

In vitro-studiene er ufullstendige med hensyn til potensialet for filgotinib til å indusere eller hemme CYP1A2. Det har ikke blitt utført kliniske studier for å undersøke interaksjoner med CYP1A2-substrater, og den potensielle *in vivo*-effekten av samtidig induksjon og hemming av CYP1A2 av filgotinib er derfor ikke kjent. Forsiktighet anbefales når filgotinib administreres sammen med CYP1A2-substrater med en smal terapeutisk indeks.

I en klinisk farmakologisk studie var det ingen effekt på farmakokinetikken for det kombinerte prevensjonsmidlet etinyløstradiol og levonorgestrel ved samtidig administrering av filgotinib. Dosejustering av orale prevensjonsmidler er dermed ikke nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med filgotinib.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgotinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Basert på funn hos dyr kan filgotinib forårsake fosterskade og er derfor kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om filgotinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor skal Jyseleca ikke brukes ved amming.

Fertilitet

I dyrestudier ble det observert nedsatt fertilitet, svekket spermatogenese og histopatologisk påvirkning av mannlige reproduksjonsorganer (se pkt. 5.3). Dataene fra to dedikerte fase 2 kliniske studier (MANTA og MANTA RAY, n = 240) som evaluerte sikkerhet for humane testikler hos menn med inflammatoriske artrittsykdommer og inflammatoriske tarmsykdommer, viste ingen forskjell mellom behandlingsgrupper når det gjaldt andelen pasienter som hadde en reduksjon på 50 % eller mer, i forhold til baseline i sædparametere ved uke 13 (sammenslått primært endepunkt: filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) og ved uke 26. Dataene viste heller ingen relevante endringer i kjønnsormonnivåer

eller endring i forhold til baseline i sædparametere på tvers av behandlingsgrupper. Samlet sett tydet ikke disse kliniske dataene på filgotinibrelaterte effekter på testikkelfunksjon.

Dyrestudier indikerte ingen påvirkning av kvinners fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filgotinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal opplyses om at svimmelhet og vertigo er rapportert under behandling med Jyseleca (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Revmatoid artritt

De hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme (3,5 %), øvre luftveisinfeksjon (3,3 %), urinveisinfeksjon (UVI, 1,7 %), svimmelhet (1,2 %) og lymfopeni (1,0 %).

Ulcerøs kolitt

Den samlede sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med ulcerøs kolitt behandlet med filgotinib var generelt konsistent med sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med revmatoid artritt.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er basert på kliniske studier (tabell 2). Bivirkningene nedenfor er listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvensene defineres slik: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 2: Bivirkninger

Frekvens ^a	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Vanlige	Urinveisinfeksjon (UVI) Øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige	Herpes zoster Pneumoni Sepsis
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige	Lymfopeni
Mindre vanlige	Nøytropeni
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Mindre vanlige	Hyperkolesterolemi
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige	Svimmelhet
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige	Vertigo
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	Kvalme
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige	Redusert fosfor i blodet
Mindre vanlige	Økt blodkreatinfosfokinase

- a Frekvens basert på placebo-kontrollert periode før «rescue-behandling» (uke 12), med sammenslåtte data fra FINCH 1 og 2, samt DARWIN 1 og 2, hos pasienter med revmatoid artritt som fikk filgotinib 200 mg. Frekvenser rapportert i SELECTION-studien hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk filgotinib 200 mg, var generelt konsistente med de som var rapportert i studiene på revmatoid artritt.

Laboratorieendringer

Kreatinin

Det oppsto en økning i serumkreatinin ved behandling med filgotinib. I uke 24 i fase 3-studiene (FINCH 1, 2 og 3), var gjennomsnittlig (SD) økning i serumkreatinin fra baseline 0,07 (0,12) og 0,04 (0,11) mg/dl for henholdsvis filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg. Gjennomsnittlige kreatininverdier holdt seg innenfor normalområdet.

Lipider

Behandling med filgotinib ble forbundet med doseavhengige økninger i total kolesterol og HDL-nivåer, mens LDL-nivåene var noe forhøyet. LDL/HDL-forholdet var stort sett uendret. Lipidendringene ble observert innenfor de første 12 ukene av behandlingen med filgotinib og holdt seg deretter stabile.

Serumfosfat

Milde, forbigående eller intermitterende, og doseavhengige reduksjoner i serumfosfatnivåer forekom generelt under behandling med filgotinib, og opphørte ved seponering av behandlingen. Ved uke 24 i fase 3-studiene (FINCH 1, 2 og 3) ble serumfosfatverdier på mindre enn 2,2 mg/dl (nedre normalgrense) rapportert hos henholdsvis 5,3 % og 3,8 % av personene som fikk filgotinib 200 mg og 100 mg. Ingen verdier under 1,0 mg/dl ble rapportert.

I placebokontrollerte fase 3-studier med grunnbehandling med DMARD-er (FINCH 1 og FINCH 2) gjennom 12 uker ble serumfosfatnivåer på mindre enn 2,2 mg/dl rapportert hos henholdsvis 1,6 %, 3,1 % og 2,4 % i placebo-, filgotinib 200 mg-, og filgotinib 100 mg-gruppene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Revmatoid artritt

I placebokontrollerte studier med grunnbehandling med DMARD-er (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 og DARWIN 2), var infeksjonsfrekvensen i løpet av 12 uker i gruppen som fikk filgotinib 200 mg 18,1 % sammenlignet med 13,3 % i placebogruppen. I den MTX-kontrollerte studien FINCH 3 var infeksjonsfrekvensen i løpet av 24 uker i gruppen som fikk filgotinib 200 mg som monoterapi og gruppen som fikk filgotinib 200 mg pluss MTX, henholdsvis 25,2 % og 23,1 % sammenlignet med 24,5 % i MTX-gruppen. Den samlede eksponeringsjusterte forekomsten av infeksjoner for gruppen som fikk filgotinib 200 mg på tvers av alle sju fase 2 og 3 kliniske studier (2267 pasienter) var 26,5 per 100 pasientår med eksponering (PYE).

I placebokontrollerte studier med grunnbehandling med DMARD-er var frekvensen av alvorlige infeksjoner i løpet av 12 uker i gruppen som fikk filgotinib 200 mg 1,0 % sammenlignet med 0,6 % i placebogruppen. I den MTX-kontrollerte studien FINCH 3 var frekvensen av alvorlige infeksjoner i løpet av 24 uker i gruppene som fikk filgotinib 200 mg som monoterapi og filgotinib 200 mg pluss MTX, henholdsvis 1,4 % og 1,0 %, sammenlignet med 1,0 % i MTX-gruppen. Samlet eksponeringsjustert forekomst av alvorlige infeksjoner i gruppen som fikk filgotinib 200 mg på tvers av alle sju fase 2 og 3 kliniske studier (2267 pasienter) var 1,7 per 100 PYE. Den vanligste alvorlige infeksjonen var pneumoni. Eksponeringsjustert forekomst av alvorlige infeksjoner holdt seg stabil ved langvarig eksponering.

I studier på revmatoid artritt var det en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner hos pasienter i alderen 65 år og eldre.

I placebokontrollerte studier med grunnbehandling med DMARD-er var frekvensene av infeksjøs bivirkninger i løpet av 12 uker for filgotinib 200 mg sammenlignet med placebo: øvre luftveisinfeksjon (3,3 % *versus* 1,8 %), UVI (1,7 % *versus* 0,9 %), pneumoni (0,6 % *versus* 0,4 %) og herpes zoster (0,1 % *versus* 0,3 %). De fleste herpes zoster-tilfellene involverte ett enkelt dermatom og var ikke alvorlige. Total eksponeringsjustert forekomst av herpes zoster for alle de syv kliniske studiene i fase 2 og 3 (totalt 2267 og 1647 pasienter for henholdsvis 200 mg og 100 mg) var 1,6 og 1,1 per 100 PYE hos henholdsvis gruppen med 200 mg og gruppen med 100 mg.

Ulcerøs kolitt

De alvorlige infeksjonstypene i de kliniske studiene på ulcerøs kolitt var generelt tilsvarende de som var rapportert i de kliniske studiene på revmatoid artritt i behandlingsgruppene med filgotinib som monoterapi.

På tvers av de to placebokontrollerte induksjonsstudiene var frekvensen av alvorlige infeksjoner 0,6 % i gruppen som fikk filgotinib 200 mg, 1,1 % i gruppen som fikk filgotinib 100 mg, og 1,1 % i placebogruppen. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien var frekvensen av alvorlige infeksjoner 1 % i gruppen som fikk filgotinib 200 mg, sammenlignet med 0 % i den respektive placebogruppen. I gruppen som fikk filgotinib 100 mg i vedlikeholdsstudien, var frekvensen av alvorlige infeksjoner 1,7 % sammenlignet med 2,2 % i den respektive placebogruppen.

Opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose)

I placebokontrollerte studier på revmatoid artritt med grunnbehandling med DMARD-er var det ingen opportunistiske infeksjoner i løpet av 12 uker i gruppen som fikk filgotinib 200 mg eller placebogruppen. I den MTX-kontrollerte studien FINCH 3 var frekvensen av opportunistiske infeksjoner i løpet av 24 uker 0, 0,2 % og 0 i gruppene som fikk henholdsvis filgotinib 200 mg som monoterapi, filgotinib 200 mg pluss MTX, og MTX. Samlet eksponeringsjustert forekomst av opportunistiske infeksjoner i gruppen som fikk filgotinib 200 mg på tvers av alle sju fase 2 og 3 kliniske studier på revmatoid artritt (2267 pasienter) var 0,1 per 100 PYE.

Kvalme

Kvalme var stort sett forbigående og ble rapportert i løpet av de første 24 ukene av behandling med filgotinib.

Kreatinfosfokinase

Doseavhengige økninger i kreatinfosfokinase (CPK) forekom i løpet av de første 12 ukene av behandling med filgotinib og holdt seg deretter stabile. I uke 24 i fase 3-studiene (FINCH 1, 2 og 3), var gjennomsnittlig (SD) økning i CPK fra baseline -16 (449), 61 (260) og 33 (80) E/l for henholdsvis placebo, filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg.

I placebokontrollerte fase 3-studier med grunnbehandling med DMARD-er (FINCH 1 og FINCH 2) gjennom 12 uker, ble det rapportert CPK-forhøyelser $> 5 \times$ øvre grense for normalområde (ULN) hos 0,5 %, 0,3 % og 0,3 % av pasientene i gruppene som fikk henholdsvis placebo, filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg. De fleste forhøyelsene $> 5 \times$ ULN krevde ikke seponering av behandlingen.

Erfaring fra langvarige forlengelsesstudier

Revmatoid artritt

I den langvarige forlengelsesstudien DARWIN 3 fikk pasienter som ble innrullert fra DARWIN 1 (N = 497), filgotinib én gang daglig med en median varighet på 5,3 år, og pasientene som ble innrullert fra DARWIN 2 (N = 242), fikk filgotinib én gang daglig med en median varighet på 5,6 år. I den langvarige forlengelsesstudien FINCH 4 fikk 1 530 pasienter filgotinib 200 mg én gang daglig og 1 199 pasienter fikk filgotinib 100 mg én gang daglig med en median varighet på 1,5 år. Sikkerhetsprofilen for filgotinib var lignende som den i fase 2- og fase 3-studiene.

Ulcerøs kolitt

I den langvarige forlengelsesstudien (SELECTION LTE) med pasienter som deltok i SELECTION-studien, fikk pasientene filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) eller placebo (N = 133) med en median varighet på henholdsvis 55, 36 og 32 uker. Sikkerhetsprofilen til filgotinib var lik den i SELECTION-induksjons- og vedlikeholdsstudiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Filgotinib har blitt administrert i kliniske studier som fulgte administrering av engangsdoser og administrering én gang daglig opp til 450 mg uten dosebegrensende toksisitet. Bivirkninger var sammenlignbare med de som oppsto ved lavere doser, og ingen spesifikk toksisitet ble identifisert. Farmakokinetiske data etter en enkeltdose med 100 mg filgotinib hos friske personer indikerer at ca. 50 % av administrert dose blir eliminert i løpet av 24 timer etter dosering og 90 % av dosen elimineres i løpet av 72 timer. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger. Behandling av overdosering med filgotinib består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Det er ikke kjent om filgotinib kan fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, Janus-assosiert kinase (JAK)-hemmere, ATC-kode: L04AF04

Virkningsmekanisme

Filgotinib er en adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv og reversibel hemmer av JAK-familien. JAK-er er intracellulære enzymer som overfører signaler som oppstår ved interaksjon mellom cytokiner eller vekstfaktorer og reseptorer på cellemembranen. JAK1 er viktig for å mediere inflammatoriske cytokinsignaler, JAK2 for å mediere myelopoiese og erytropoiese, og JAK3 spiller viktige roller i immunhomeostase og lymfopoiese. I signaleringsbanen fosforylerer og aktiverer JAK-er signaltransduksjons- og aktivatorer av transkripsjon (STAT-er) som modulerer intracellulær aktivitet, inkludert genekspresjon. Filgotinib modulerer disse signaleringsbanene ved å forhindre fosforylering og aktivering av STAT-er. I biokjemiske analyser hemmet filgotinib fortrinnsvis aktiviteten til JAK1 og viste en > 5 ganger høyere potens av filgotinib for JAK1 over JAK2, JAK3 og TYK2. I humane celleforsøk hemmet filgotinib fortrinnsvis JAK1-/JAK3-mediert signalering nedstrøms for heterodimeriske cytokinreseptorer for interleukin (IL)-2, IL-4 og IL-15, JAK 1-/2-mediert IL-6 og JAK1-/TYK2-medierte type I-interferoner med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som signalerer via par av JAK2 eller JAK2/TYK2. GS-829845, den primære metabolitten av filgotinib, var ca. 10 ganger mindre aktiv enn filgotinib i *in vitro*-analyser, mens den viste en lignende preferanse for hemming av JAK1. I en *in vivo*-rottemodell ble den samlede farmakodynamiske effekten overveiende drevet av metabolitten.

Farmakodynamiske effekter

Hemming av IL-6-indusert STAT1-fosforylering

Administrering av filgotinib medførte en doseavhengig hemming av IL-6-indusert STAT1-fosforylering i fullblod fra friske personer. Administrering av filgotinib påvirket ikke JAK2-assosiert GM-CSF-indusert STAT5-fosforylering.

Immunoglobuliner

I FINCH 1, 2 og 3 forble medianer og interkvartile bredder for IgG-, IgM- og IgA-verdier i serum stort sett innenfor de normale referanseområdene gjennom 24 ukers behandling med filgotinib hos pasienter med revmatoid artritt og gjennom 58 ukers behandling hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Hematologiske effekter

I FINCH 1, 2 og 3, hos pasienter med revmatoid artritt, ble behandling med filgotinib forbundet med en liten, forbigående økning i gjennomsnittlig ALC som holdt seg innenfor normale referanseområder og returnerte gradvis til eller nær baseline-nivåer med fortsatt behandling innen uke 12. I FINCH 1, 2 og 3 holdt mediane hemoglobinverdier seg stabile innenfor normalområdet gjennom 24 uker med behandling med filgotinib. En liten nedgang i mediane blodplatetall forekom i løpet av de første 4 ukene av behandling med filgotinib og holdt seg deretter stabile gjennom 24 uker. Mediane blodplatetall holdt seg innenfor normalområdet.

I SELECTION, hos pasienter med ulcerøs kolitt, holdt mediane hemoglobinverdier seg stabile gjennom 58 uker med behandling med filgotinib.

C-reaktivt protein

Det ble observert nedgang i C-reaktivt protein (CRP) i serum så tidlig som 2 uker etter oppstart av behandling med filgotinib, og denne ble opprettholdt gjennom 24 ukers behandling hos pasienter med revmatoid artritt og gjennom 58 ukers behandling hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Effekten og sikkerheten av filgotinib én gang daglig ble evaluert i tre fase 3-studier (FINCH 1, 2 og 3). Disse var randomiserte, dobbelblindede, multisenterstudier hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, diagnostisert i henhold til kriteriene fra ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010.

FINCH 1 var en 52-ukers studie hos 1755 pasienter med revmatoid artritt som hadde utilstrekkelig respons på MTX. Pasientene fikk filgotinib 200 mg én gang daglig, filgotinib 100 mg én gang daglig, adalimumab annenhver uke eller placebo, alle i tillegg til stabil grunnbehandling med MTX. Ved uke 24 ble pasientene som fikk placebo randomisert på nytt til filgotinib 100 mg eller 200 mg én gang daglig ut uke 52. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en ACR20-respons ved uke 12.

FINCH 2 var en 24-ukers studie hos 448 pasienter med revmatoid artritt som hadde utilstrekkelig respons på bDMARD-er. Pasientene fikk filgotinib 200 mg én gang daglig, filgotinib 100 mg én gang daglig eller placebo, alle med fortsatt stabil bakgrunnsdose med konvensjonell(e) syntetisk(e) DMARD(er) (csDMARD[er]: MTX, hydroksyklorokin, sulfasalazin eller leflunomid). Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en ACR20-respons ved uke 12.

FINCH 3 var en 52-ukers studie hos 1249 pasienter med revmatoid artritt som var naive overfor MTX-behandling. Pasientene fikk filgotinib 200 mg én gang daglig pluss MTX én gang ukentlig, filgotinib 100 mg én gang daglig pluss MTX én gang ukentlig, filgotinib 200 mg (monoterapi) én gang daglig eller MTX (monoterapi) én gang ukentlig. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en ACR20-respons ved uke 24.

Klinisk respons

Det ble sett høyere responsrater *versus* placebo eller MTX ved uke 2 for ACR20, og responsene vedvarte ut uke 52.

Behandling med filgotinib 200 mg resulterte i forbedringer i alle individuelle ACR-komponenter, inkludert antall ømme og hovne ledd, globale pasient- og legevurderinger, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), smertevurdering og høysensitiv CRP, sammenlignet med placebo eller MTX. I to av fase 3-studiene (FINCH 1 og FINCH 2) ble sammenligningen (*versus* placebo) foretatt på toppen av MTX eller csDMARD(er) (se ovenfor).

Lav sykdomsaktivitet og remisjon

På tvers av fase 3-studiene var det en signifikant høyere andel pasienter behandlet med filgotinib 200 mg pluss MTX eller annen csDMARD, som oppnådde lav sykdomsaktivitet og/eller remisjon (DAS28-CRP $\leq 3,2$ og DAS28-CRP $< 2,6$) ved uke 12 og 24 sammenlignet med placebo eller MTX. Filgotinib 200 mg var ikke dårligere enn (var non-inferior til) adalimumab ved uke 12 med tanke på DAS28-CRP $\leq 3,2$ i FINCH 1 (tabell 3).

Tabell 3: Klinisk respons ved uke 12, 24 og 52 i FINCH 1, 2 og 3

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naive			
	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
Uke											
ACR20 (prosentandel av pasientene)											
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 (prosentandel av pasientene)											
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 (prosentandel av pasientene)											
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-naive			
	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
DAS28-CRP ≤ 3,2 (prosentandel av pasientene)											
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 (prosentandel av pasientene)											
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
CDAL, endring fra baseline (gjennomsnittlig)											
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: konvensjonell syntetisk DMARD; DMARD: sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel; FIL: filgotinib; IR: utilstrekkelig responder; mono: monoterapi; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

- * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX for FINCH 3) (statistisk signifikant forskjell med justering for multiplisitet).
- † $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX for FINCH 3) (nominell p-verdi).
- # $p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ versus adalimumab for FINCH 1 (ikke-inferioritetstest, statistisk signifikant forskjell med justering for multiplisitet) (analysert kun for DAS28-CRP $\leq 3,2$ og $< 2,6$ parvise sammenligninger).
- § $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ versus adalimumab for FINCH 1 (ikke-inferioritetstest, nominell p-verdi) (analysert kun for DAS28-CRP $\leq 3,2$ og $< 2,6$ parvise sammenligninger).
- ¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ versus adalimumab for FINCH 1 (superioritetstest, nominell p-verdi) (analysert kun for ACR20/50/70 og DAS28-CRP $\leq 3,2$ og $< 2,6$ parvise sammenligninger).

Merk: Sammenligninger ble foretatt på toppen av stabil grunnbehandling med MTX (FINCH 1) eller csDMARD(er) (FINCH 2).

Radiografisk respons

Hemming av progresjon av strukturell leddskade ble vurdert ved hjelp av modifisert TSS (Total Sharp Score) og dets komponenter, grad av erosjon (erosion score) og avsmalning av leddspalten (joint space narrowing score), ved uke 24 og 52 i FINCH 1 og FINCH 3.

Hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons på MTX, resulterte behandling med filgotinib pluss MTX i statistisk signifikant hemming av progresjon av strukturelle leddskader sammenlignet med placebo pluss MTX ved uke 24 (tabell 4). Analyser av scorene for erosjon og avsmalning av leddspalten var konsistente med de samlede scorene.

Tabell 4: Radiografisk respons ved uke 24 og 52 i FINCH 1 og 3

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naive			
	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
Uke								
Modifisert Total Sharp Score (mTSS), gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline								
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)
Andel av pasienter uten radiografisk progresjon ^a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	—	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: utilstrekkelig responder; mono: monoterapi; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

a Ingen progresjon definert som mTSS-endring ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 *versus* placebo (statistisk signifikant forskjell med justering for multiplisitet).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX for FINCH 3) (nominell p-verdi).

Fysisk funksjonsrespons og helserelaterte resultater

Behandling med filgotinib 200 mg resulterte i en signifikant forbedring i fysisk funksjon, målt etter endring fra baseline i HAQ-DI (tabell 5).

Tabell 5: Gjennomsnittlig endring fra baseline i HAQ-DI ved uke 12, 24 og 52 i FINCH 1, 2 og 3

Behandling	Gjennomsnittlig endring fra baseline										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naive			
	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
Uke											
HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index)											
Baseline-score	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: konvensjonell syntetisk DMARD; DMARD: sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel; FIL: filgotinib; IR: utilstrekkelig responder; mono: monoterapi; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 *versus* placebo (statistisk signifikant forskjell med justering for multiplisitet).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX for FINCH 3) (nominell p-verdi).

Resultat for helsestatus ble vurdert med SF-36 (Short Form helseundersøkelse). Pasienter behandlet med filgotinib 200 mg pluss MTX eller annen csDMARD viste numerisk større forbedring fra baseline i sammenlagt score for den fysiske komponenten av SF-36 samt i FACIT-Fatigue-score (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) ved uke 12 og 24, sammenlignet med placebo pluss MTX/csDMARD eller MTX.

Langsiktig effekt

DARWIN 3 var en langsiktig, åpen forlengelsesstudie med pasienter som deltok i én av opphavsstudiene DARWIN 1 eller DARWIN 2 (filgotinib *versus* placebo, med eller uten MTX), og som etter utprøvers skjønn fortsatt ville ha nytte av behandling med filgotinib. Totalt 739 pasienter ble inkludert. Gjennomsnittlig varighet på oppfølgingen var 5,4 år med et maksimum på 8 år. Samtidig bruk av MTX på noe tidspunkt i løpet av DARWIN 3 ble rapportert for 70 % av forsøkspersonene.

Ved uke 396 var ACR20/50/70-responsratene 87,3 % / 65,4 % / 47,8 % blant pasientene som fortsatt fikk filgotinib med eller uten MTX (N = 228/739). Ratene for DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ lav sykdomsaktivitet og DAS28 (CRP) $< 2,6$ klinisk remisjon var 75,5 % og 62,8 % ved uke 396 blant pasienter som fortsatt fikk filgotinib med eller uten MTX (N = 196/739).

Ulcerøs kolitt

Effekten og sikkerheten av filgotinib én gang daglig ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, kombinert fase 2b/3-studie (SELECTION) hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo Clinic-score 6 til 12; endoskopi-subscore ≥ 2 ; rektal blødning-subscore ≥ 1 ; avføringsfrekvens-subscore ≥ 1 ; og Physician's Global Assessment-subscore ≥ 2). SELECTION inkluderte to induksjonsstudier (UC-1 og UC-2) fulgt av en vedlikeholdsstudie (UC-3), med en total behandlingsvarighet på 58 uker. Pasientene kunne bruke stabile doser av samtidige behandlinger for ulcerøs kolitt, inkludert orale aminosalisylater, orale kortikosteroider (prednison-ekvivalent dose opptil 30 mg/dag), og immunmodulatorer (azatioprin, 6-MP eller metotreksat).

UC-1 var en 11-ukers induksjonsstudie med 659 pasienter med ulcerøs kolitt som var behandlingsnaive for biologiske legemidler og hadde utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor kortikosteroider eller immunmodulatorer. Pasientene fikk filgotinib 200 mg én gang daglig (N = 245), filgotinib 100 mg én gang daglig (N = 277) eller placebo (N = 137). Ved baseline hadde 56 % av pasientene en endoskopisk subscore på 3; 24 % fikk kun orale kortikosteroider, 23 % kun immunmodulatorer, 7 % kortikosteroider og immunmodulatorer, og 47 % verken kortikosteroider eller immunmodulatorer.

UC-2 var en 11-ukers induksjonsstudie med 689 pasienter med ulcerøs kolitt som hadde erfaring med biologiske legemidler og hadde utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor en tumornekrosefaktor hemmer (TNF- hemmer) eller vedolizumab. Pasienter fikk filgotinib 200 mg én gang daglig (N = 262), filgotinib 100 mg én gang daglig (N = 285) eller placebo (N = 142). Ved baseline hadde 78 % av pasientene en endoskopisk subscore på 3; 85 % hadde mislyktes med minst 1 tidligere TNF-hemmer, 52 % hadde mislyktes med vedolizumab, og 43 % hadde mislyktes med minst 1 TNF-hemmer og vedolizumab; 36 % fikk kun orale kortikosteroider, 13 % kun immunmodulatorer, 10 % kortikosteroider og immunmodulatorer og 41 % verken kortikosteroider eller immunmodulatorer.

Det primære endepunktet for UC-1 og UC-2 var andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved uke 10. Klinisk remisjon var definert som MCS endoskopi-subscore på 0 eller 1 (endoskopi-subscore på 0 definert som normal eller inaktiv sykdom, og subscore på 1 definert som tilstedeværelse av erytem, redusert vaskulært mønster og ingen skjørhet), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og minst ett poengs reduksjon i avføringsfrekvens-subscore i forhold til baseline for å oppnå 0 eller 1. Viktige sekundære effektendepunkter inkluderte MCS-remisjon, endoskopisk remisjon og histologisk remisjon ved uke 10.

UC-3 var en 47-ukers vedlikeholdsstudie med 558 pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med filgotinib og som oppnådde klinisk respons eller remisjon ved uke 10 i UC-1 (N = 320) eller UC-2 (N = 238). Klinisk respons var definert som en reduksjon i MCS på ≥ 3 poeng og ≥ 30 % reduksjon i

forhold til baseline, med en medfølgende reduksjon i rektal blødning-subscore på ≥ 1 poeng eller en absolutt rektal blødning-subscore på 0 eller 1. Pasientene ble randomisert på nytt ved uke 11 til å få induksjonsdosen med filgotinib eller placebo til uke 58. Som i UC-1 og UC-2 kunne pasientene bruke stabile doser av orale aminosalisylater eller immunmodulatorer, men nedtrapping av kortikosteroider var påkrevd tre uker etter inkludering i denne studien. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved uke 58. Viktige sekundære effektendepunkter var MCS-remisjon, vedvarende klinisk remisjon, 6-måneders kortikosteroidfri klinisk remisjon, endoskopisk remisjon og histologisk remisjon ved uke 58.

Kliniske resultater

På tvers av UC-1- og UC-2-studiene oppnådde en signifikant høyere andel av pasientene som fikk filgotinib 200 mg klinisk remisjon ved uke 10 sammenlignet med placebo (tabell 6). En signifikant høyere andel av pasienter som var behandlingsnaive for biologiske legemidler (UC-1) som fikk filgotinib 200 mg, oppnådde MCS-remisjon, endoskopisk remisjon og histologisk remisjon ved uke 10 sammenlignet med placebo (tabell 6).

Effekten i filgotinib 100 mg-gruppen sammenlignet med placebo var ikke statistisk signifikant ved uke 10 i verken UC-1 eller UC-2.

Tabell 6: Andelen pasienter som oppfylte effektendepunktene ved uke 10 i induksjonsstudiene UC-1 og UC-2

Endepunkt n (%)	UC-1 Behandlingsnaive for biologiske legemidler N = 659			UC-2 Erfaring med biologiske legemidler ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandlingsforskjell og 95 % KI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandlingsforskjell og 95 % KI
Klinisk remisjon^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
Mislyktes med både TNF eller vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS- remisjon^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 %)
Endoskopisk remisjon^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 %)
Histologisk remisjon^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: Konfidensintervall; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic-score.

a Erfaring med biologiske legemidler = Pasienter som tidligere demonstrerte utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor en TNF-blokker eller vedolizumab.

b Primært endepunkt. Klinisk remisjon var definert som MCS endoskopi-subscore på 0 eller 1 (endoskopi-subscore på 0 definert som normal eller inaktiv sykdom, og subscore på 1 definert som tilstedeværelse av erytem, redusert vaskulært mønster og ingen skjørhet), rektal blødning-subscore

på 0 (ingen rektal blødning) og minst ett poengs reduksjon i avføringsfrekvens-subscore i forhold til baseline for å oppnå 0 eller 1.

- c Undergruppeanalyse basert på pasienter med tidligere behandlingssvikt på både en TNF-blokker og vedolizumab.
- d MCS-remisjon var definert som $MCS \leq 2$ med ingen individuell subscore på > 1 .
- e Endoskopisk remisjon var definert som MCS endoskopisk subscore på 0.
- f Histologisk remisjon ble vurdert med Geboes histologiskore og definert som grad 0 ved $\leq 0,3$, grad 1 ved $\leq 1,1$, grad 2a ved $\leq 2A,3$, grad 2b ved $2B,0$, grad 3 ved $3,0$, grad 4 ved $4,0$ og grad 5 ved $5,0$.

Andelen pasienter i UC-1 og UC-2 som oppnådde en klinisk respons, var henholdsvis 66,5 % og 53,1 % hos pasienter som fikk filgotinib 200 mg sammenlignet med henholdsvis 46,7 % og 17,6 % hos pasienter som fikk placebo ved uke 10.

I vedlikeholdsstudien (UC-3) oppnådde en signifikant høyere andel av pasientene som fikk filgotinib 200 mg eller filgotinib 100 mg klinisk remisjon ved uke 58 sammenlignet med placebo. Andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon er vist i tabell 7. En signifikant høyere andel av pasientene som fikk filgotinib 200 mg oppnådde MCS-remisjon, vedvarende klinisk remisjon, 6-måneders kortikosteroidfri klinisk remisjon, endoskopisk remisjon og histologisk remisjon ved uke 58 sammenlignet med placebo.

Resultatene for viktige sekundære effektendepunkter for behandling med filgotinib 100 mg sammenlignet med placebo var ikke statistisk signifikante ved uke 58.

Tabell 7: Andelen pasienter som oppfylte effektendepunktene ved uke 58 i vedlikeholdsstudien UC-3

Endepunkt n (%)	Induksjon FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlingsforskjell og 95 % KI
Klinisk remisjon^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) $p < 0,0001$
Behandlingsnaive for biologiske legemidler	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Erfaring med biologiske legemidler	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS-remisjon^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) $p < 0,0001$
Vedvarende klinisk remisjon^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) $p = 0,0024$
Behandlingsnaive for biologiske legemidler	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Erfaring med biologiske legemidler	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6-måneders kortikosteroid-fri klinisk remisjon^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) $p = 0,0055$
Behandlingsnaive for biologiske legemidler	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Erfaring med biologiske legemidler	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopisk remisjon^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) $p = 0,0157$

Endepunkt n (%)	Induksjon FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlingsforskjell og 95 % KI
Histologisk remisjon ^a	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

KI: Konfidensintervall; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic-score.

- Primært endepunkt. Klinisk remisjon var definert som MCS endoskopi-subscore på 0 eller 1 (endoskopi-subscore på 0 definert som normal eller inaktiv sykdom, og subscore på 1 definert som tilstedeværelse av erytem, redusert vaskulært mønster og ingen skjørhet), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og minst ett poengs reduksjon i avføringsfrekvens-subscore i forhold til baseline for å oppnå 0 eller 1.
- Undergruppeanalyse basert på pasientdeltakelse i UC-1 (behandlingsnaive for biologiske legemidler) eller UC-2 (erfaring med biologiske legemidler; TFN-blokker og/eller vedolizumab).
- MCS-remisjon var definert som MCS ≤ 2 med ingen individuell subscore på > 1 .
- Vedvarende klinisk remisjon var definert som klinisk remisjon ved både uke 10 og uke 58.
- 6-måneders kortikosteroidfri klinisk remisjon var definert som klinisk remisjon ved uke 58 hos pasienter som fikk kortikosteroider ved baseline i UC-3 og som ikke fikk kortikosteroider i minst 6 måneder før uke 58.
- Endoskopisk remisjon var definert som MCS endoskopisk subscore på 0.
- Histologisk remisjon ble vurdert med Geboes histologiscore og definert som grad 0 ved $\leq 0,3$, grad 1 ved $\leq 1,1$, grad 2a ved $\leq 2A,3$, grad 2b ved $2B,0$, grad 3 ved $3,0$, grad 4 ved $4,0$ og grad 5 ved $5,0$.

Endoskopisk respons

Endoskopisk respons var definert som en endoskopisk subscore på 0 eller 1. Andelen pasienter i UC-1 og UC-2 som oppnådde en endoskopisk respons var henholdsvis 33,9 % og 17,2 % for pasienter som fikk filgotinib 200 mg sammenlignet med henholdsvis 20,4 % og 7,7 % for pasienter som fikk placebo, ved uke 10. I UC-3 oppnådde 40,7 % av pasienter som fikk filgotinib 200 mg endoskopisk respons sammenlignet med 15,3 % av pasientene som fikk placebo, ved uke 58.

Resultater for helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Pasienter som fikk filgotinib 200 mg rapporterte økninger (forbedringer) i den totale og alle de fire domenescorene for spørreskjemaet Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ): tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon) ved uke 10 i UC-1 og UC-2, og ved uke 58 i UC-3.

Langvarig forlengelsesstudie

Pasienter som ikke oppnådde klinisk respons eller remisjon ved uke 10 i UC-1 eller UC-2, kunne velge å få filgotinib 200 mg (open-label) i SELECTION LTE-studien. Etter 12 uker med ytterligere behandling med filgotinib 200 mg i SELECTION LTE-studien var andelen pasienter fra UC-1 og UC-2 som oppnådde delvis MCS-remisjon henholdsvis 17,1 % (12/70) og 16,7 % (15/90), og delvis MCS-respons ble oppnådd av henholdsvis 65,7 % (46/70) og 62,2 % (56/90). Delvis MCS-remisjon ble definert som delvis MCS ≤ 1 , og delvis MCS-respons var definert som en reduksjon på ≥ 2 i delvis MCS og minst 30 % reduksjon i forhold til baselinescore for induksjon, med en medfølgende reduksjon på ≥ 1 i rektal blødning-subscore eller en absolutt rektal blødning-subscore på 0 eller 1.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med filgotinib i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen i behandling av kronisk idiopatisk artritt (inkludert revmatoid artritt, ankyloserende spondyloartritt, psoriasisartritt og juvenil idiopatisk artritt) og ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering ble filgotinib absorbert raskt, og den mediane maksimale plasmakonsentrasjonen ble observert 2 til 3 timer etter administrering etter flere doser. Mediane maksimale plasmakonsentrasjoner av den primære metabolitten GS-829845 ble observert 5 timer etter administrering etter flere doser. Eksponeringer (AUC) og $C_{\max}$ for filgotinib og GS-829845 var lignende hos friske, voksne personer og pasienter med revmatoid artritt og ulcerøs kolitt. Eksponeringer (AUC) og $C_{\max}$ for filgotinib og GS-829845 er doseproporsjonale over det terapeutiske doseområdet. Steady-state-konsentrasjoner av filgotinib oppnås etter 2–3 dager, med ubetydelig akkumulering etter administrering én gang daglig. Steady-state-konsentrasjoner av GS-829845 oppnås etter 4 dager med ca. dobbel akkumulering etter administrering av filgotinib én gang daglig.

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering når filgotinib ble administrert med mat med høyt eller lavt fettinnhold sammenlignet med fastetilstand. Filgotinib kan tas med eller uten mat.

Steady-state-eksponeringene til filgotinib og GS-829845 er oppgitt i tabell 8.

Tabell 8: Farmakokinetiske parametre for filgotinib og GS-829845 ved flere doser, etter oral administrering av filgotinib 200 mg med eller uten mat i pasientpopulasjoner

Parameter Gjennomsnittlig (% CV)	Revmatoid artritt ^a		Ulcerøs kolitt ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
$C_{\max}$ (mikrog/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (mikrog·t/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: variasjonskoeffisient.

a Fra intensive farmakokinetiske analyser av studiene FINCH 1, FINCH 2 og FINCH 3 hos pasienter med revmatoid artritt som får 200 mg filgotinib én gang daglig.

b Fra intensiv farmakokinetisk analyse av SELECTION-studien hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk 200 mg filgotinib én gang daglig.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribusjon

Binding av filgotinib og GS-829845 til humane plasmaproteiner er lav (henholdsvis 55–59 % og 39–44 % bundet). Blod-til-plasma-forholdet for filgotinib varierte fra 0,85 til 1,1, noe som indikerer at distribusjonen av filgotinib og GS-829845 ikke er preferert til blodceller. Filgotinib og GS-829845 er substrater av P-gp-transportøren.

Biotransformasjon

Filgotinib blir i høy grad metabolisert med ca. 9,4 % og 4,5 % av en dose administrert oralt gjenfunnet som uendret filgotinib i henholdsvis urin og feces. Filgotinib blir primært metabolisert av CES2, og i mindre grad av CES1. Både CES2 og CES1 danner GS-829845, en aktiv, sirkulerende metabolitt som er ca. 10 ganger mindre potent en utgangsforbindelsen. I en klinisk farmakologisk studie utgjorde filgotinib og GS-829845 storparten av radioaktiviteten som sirkulerte i plasma (henholdsvis 2,9 % og 92 %). Ingen andre viktige metabolitter ble identifisert.

Siden både filgotinib og GS-829845 bidrar til effekten, ble deres eksponeringer kombinert til en enkelt parameter, AUC_{eff} . AUC_{eff} er summen av AUC for filgotinib og GS-829845, korrigert for deres respektive molekylløstet og potens.

Eliminasjon

Ca. 87 % av den administrerte dosen ble eliminert i urin som filgotinib og dets metabolitter, mens rundt 15 % av dosen ble eliminert i feces. GS-829845 utgjorde ca. 54 % og 8,9 % av dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Gjennomsnittlig terminal halveringstid for filgotinib og GS-829845 var henholdsvis ca. 7 og ca. 19 timer.

Andre spesielle populasjoner

Vekt, kjønn, etnisitet og alder

Kroppsvekt, kjønn, etnisitet og alder hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken (AUC) for filgotinib eller GS-829845.

Eldre

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i gjennomsnittlig eksponering for filgotinib og GS-829845 (AUC og C_{max}) mellom eldre pasienter ≥ 65 år i forhold til voksne pasienter < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til filgotinib og GS-829845 var uendret hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 60 til < 90 ml/min). Det ble observert økninger i eksponering (AUC) for filgotinib, GS-829845 og kombinert AUC_{eff} (≤ 2 ganger) hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 30 til < 60 ml/min). Hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 15 til < 30 ml/min) økte eksponering for filgotinib (AUC) 2,2 ganger og eksponering for GS-829845 økte signifikant 3,5 ganger, noe som medførte en 3 ganger økning i AUC_{eff} . Farmakokinetikken til filgotinib har ikke blitt undersøkt hos personer med terminal nyresykdom ($CrCl < 15$ ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen klinisk relevant endring i eksponeringer (AUC) for filgotinib og GS-829845 individuelt eller deres kombinerte eksponering (AUC_{eff}) ble observert hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B). Farmakokinetikken til filgotinib har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Effekt av filgotinib på andre legemidler

Potensielle interaksjoner mellom filgotinib og legemidler som administreres samtidig, er listet opp i tabell 9 nedenfor (økning indikeres med “ $\uparrow$ ”, reduksjon med “ $\downarrow$ ” og ingen endring med “ $\leftrightarrow$ ”; ingen effekt-grensene er 70-143 % med mindre annet er indikert).

Tabell 9: Interaksjonsstudier med filgotinib¹

Legemiddel etter terapeutiske områder / mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittlig prosentendring i AUC, C _{max}	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med filgotinib
ANTIINFEKTIVA		
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin (600 mg én gang daglig) ² (P-gp-induksjon)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
Antimykotika		
Itrakonazol (200 mg enkeltdose) ³ (P-gp-hemming)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
MAGESYREREDUSERENDE MIDLER		
Famotidin (40 mg to ganger daglig) ² (Øker pH i magesekken)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
Omeprazol (40 mg én gang daglig) ² (Øker pH i magesekken)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
HMG-CoA REDUKTASE-HEMMERE		
Atorvastatin (40 mg enkeltdose) ⁴ (Hemming av CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hydroksyatorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering
Pravastatin (40 mg enkeltdose) ⁴ (Hemming av OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering
Rosuvastatin (10 mg enkeltdose) ⁴ (Hemming av OATP og BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.

Legemiddel etter terapeutiske områder / mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittlig prosentendring i AUC, C _{max}	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med filgotinib
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg enkeltdose) ⁴ (Hemming av OCT2, MATE1 og MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
ORALE PREVENSJONSMIDLER		
Etinyløstradiol (0,03 mg enkeltdose) / levonorgestrel (0,15 mg enkeltdose) ⁴	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.
SEDATIVER/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg enkeltdose) ^{4,5} (Hemming av CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering.

GS-829845: primær metabolitt av filgotinib.

- 1 Alle interaksjonsstudier utført hos friske frivillige.
- 2 Studie utført med filgotinib 200 mg enkeltdose.
- 3 Studie utført med filgotinib 100 mg enkeltdose.
- 4 Studie utført med filgotinib 200 mg én gang daglig.
- 5 Bioekvivalensgrenser er 80–125 % for midazolam og 1'OH-midazolam.
- 6 Siden både filgotinib og GS-829845 bidrar til effekten, ble deres eksponeringer kombinert til en enkelt parameter, AUC_{eff}. AUC_{eff} er den kombinerte AUC for filgotinib og GS-829845, justert for deres respektive molekylærvekt og potens.

Filgotinibs potensial for å påvirke andre legemidler

In vitro-data indikerer at filgotinib og GS-829845 ikke hemmer aktiviteten til følgende: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Filgotinibs potensial for å inducere CYP2B6-konstitutiv androstanreseptor (CAR)-mediert metabolisme *in vivo* er ikke kjent. Ingen konklusjoner kan trekkes fra *in vitro*-data om filgotinibs potensial til å hemme eller inducere CYP1A2. *In vivo*-data viste ingen hemming eller induksjon av CYP3A4-medierte metabolisme.

In vitro-studier indikerer at filgotinib og GS-829845 ikke er hemmere av P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 eller OAT4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi.

Karsinogeniteten til filgotinib ble evaluert i en 6-måneders studie med rasH2-transgene mus og en 2-årig studie med rotter. Filgotinib var ikke karsionogen i mus ved opptil 150 mg/kg/dag, noe som resulterte i eksponeringer på ca. 25 og 12 ganger eksponeringene hos mennesker med henholdsvis 100 mg og 200 mg én gang daglig. I den 2-årige studien med rotter resulterte behandling med filgotinib i en økning i forekomsten og reduksjon i latensen for godartede Leydig-celletumorer ved den

høyeste dosen på 45 mg/kg/dag (eksponeringer på ca. 4,2 ganger eksponeringer hos mennesker ved dosen 200 mg én gang daglig). Klinisk relevans for dette funnet er liten.

Filgotinib var ikke mutagent eller klastogent i *in vitro*-analysen av bakteriell revers mutasjon, *in vitro*-analysen av kromosomaberrasjon og *in vivo*-analysen av rottemikronukleus.

Negative funn angående degenerering/nekrose av fortann-ameloblaster ble observert i rotter ved eksponeringer som var 21 til 28 ganger større enn kliniske eksponeringer ved filgotinib-dosen på 200 mg, med eksponeringsmarginer ved NOAEL (no-observed-adverse-effect-levels – nivåer uten observerte bivirkninger) som varierte fra 3,5 til 8 ganger. Relevansen av disse dentale funnene er ansett å være lav hos mennesker, siden, i motsetning til hos voksne pasienter, varer ameloblaster hos rotter opp til voksen alder for å støtte livslang, kontinuerlig vekst av fortennene.

Svekket spermatogenese og histopatologisk påvirkning av mannlige reproduksjonsorganer (testikler og bitestikler) ble observert med filgotinib i rotter og hunder. Ved NOAEL hos hunder (de mest sensitive artene) er eksponeringsmarginen 2,7 ganger ved doseringen 200 mg én gang daglig hos mennesker. Alvorlighetsgraden til de histologiske effektene var doseavhengig. Spermatogene og histopatologiske effekter var ikke fullstendig reverserbare ved eksponeringsmarginer på ca. 7 til 9 ganger eksponeringen ved dosen 200 mg én gang daglig hos mennesker.

Studier på embryo-/fosterutvikling hos rotter og kaniner viste embryoletalitet og teratogenitet ved eksponeringer som var sammenlignbare med doseringen 200 mg filgotinib én gang daglig hos mennesker. Viscerale misdannelser og skjelettmisdannelser og/eller forandringer ble observert ved alle dosenivåer av filgotinib.

Filgotinib ble administrert til drektige rotter med doser på 25, 50 og 100 mg/kg/dag. Doserelaterte økninger i forekomsten av intern hydrocephalus, dilaterte urinledere og multiple avvik i ryggstøyle ble observert ved alle dosenivåer. Ved 100 mg/kg/dag ble det observert økt antall tidlige og sene resorpsjoner sammen med et redusert antall levedyktige fostre. I tillegg var kroppsvekten til fostrene redusert.

Hos kaniner forårsaket filgotinib viscerale misdannelser, hovedsakelig i lungene og hjerte-kar-systemet ved dosenivået 60 mg/kg/dag. Filgotinib forårsaket skjelettmisdannelser som påvirket ryggstøyle-regionen ved dosenivåer på 25 og 60 mg/kg/dag, hovedsakelig i ryggvirvler, ribben og brystbenet. Sammenvekst brystben forekom også ved 10 mg/kg/dag filgotinib. Forsinket bendannelse viste seg ved 60 mg/kg/dag.

Det ble ikke observert noen negativ effekt på pre-/postnatal utvikling hos rotter i en studie av pre- og postnatal utvikling med filgotinib og GS-829845. Filgotinib og GS-829845 ble påvist hos diende rotteunger etter administrering av filgotinib til diegivende hunnrotter fra drektighetsdag 6 til og med 10 dager post partum ved dosenivåer på 2, 5 og 15 mg/kg/dag, trolig på grunn av filgotinib i melken. Ved den høyeste testdosen var maternell systemisk eksponering (AUC) for filgotinib hos rotter ca. 2 ganger eksponeringen hos mennesker ved dosen 200 mg én gang daglig. Eksponeringer hos diende rotteunger var mindre enn 6 % av den maternelle eksponeringen på dag 10 post partum. På grunn av den lave eksponeringen hos dyrene, ble studien av pre-/postnatal utvikling vurdert å være mangelfull.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Stivelse, pregelatinisert
Silisiumdioksid, kolloidal
Fumarsyre
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Jernoksid, gul (E172)
Jernoksid, rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite bokser av HDPE (polyetylen med høy tetthet), lukket med en barnesikret skrukork av PP (polypropylen) foret med induksjonsforseglet aluminiumsfolie. Hver boks inneholder enten en sylindereholder eller pose med silikagel som tørkemiddel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig: ytre eske med 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og ytre esker med 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Jyseleca 100 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/20/1480/001

EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 september 2020

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av Jyseleca i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåte og andre aspekter ved programmet, med nasjonal legemiddelmyndighet.

Formålet med programmet er å øke bevisstheten hos helsepersonell og pasienter om risikoene for alvorlige og opportunistiske infeksjoner, føtale misdannelser (gravidetsrisiko), venøse tromboembolismer og alvorlige kardiovaskulære hendelser, maligniteter inkludert ikke-melanom hudkreft (NMSC) samt håndtering av disse risikoene.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell og alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Jyseleca i hvert medlemsland der Jyseleca markedsføres, skal få tilgang til / utlevert følgende opplæringspakke:

Opplæringsmateriellet til helsepersonell skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell
- Pasientkort

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Generell innledning om at veiledningen for helsepersonell inneholder viktig informasjon til hjelp i samtale med pasientene ved forskrivning av filgotinib. Veiledningen informerer også om hvilke skritt som kan tas for å redusere pasientens risiko for viktige sikkerhetsaspekter ved filgotinib.
- Tekst for helsepersonell til å informere pasientene om viktigheten av pasientkortet
- Risiko for alvorlige og opportunistiske infeksjoner, inkludert tuberkulose og herpes zoster
 - Informasjon om risikoen for infeksjoner under behandling med filgotinib
 - Opplysninger om håndtering av risikoen for infeksjon med forslag til kliniske tiltak, dvs. hvilke kontraindikasjoner som bør vurderes før oppstart av filgotinib, screening for tuberkulose, herpes zoster, viral hepatitt og skritt som skal tas ved en eventuell infeksjon
 - Informasjon om å unngå levende, svekkede vaksiner rett før eller under behandling med filgotinib
 - Informasjon om relevante instruksjoner om at pasientene må kontakte lege umiddelbart hvis de utvikler tegn som tyder på en infeksjon
- Risiko for embryoletalitet og teratogenitet
 - Informasjon om risikoen for teratogenitet ved behandling med filgotinib
 - Opplysninger om nødvendige skritt for å minimere risikoen for eksponering under graviditet for fertile kvinner basert på følgende: filgotinib er kontraindisert under graviditet, kvinner som kan bli gravide må oppmuntres til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med filgotinib, råde pasientene til å kontakte helsepersonell øyeblikkelig hvis de tror de kan være gravide eller hvis graviditet er fastslått, helsepersonell bør aktivt snakke med pasientene om eventuelle nåværende planer om graviditet eller for fremtiden
 - Tekst om å tilråde pasientene som ammer eller planlegger å amme, at filgotinib ikke skal brukes
- Risiko for venøs tromboembolisme
 - Veiledning om bruk av filgotinib hos pasienter med risikofaktorer for venøs tromboembolisme
 - Informasjon om risikoen for venøs tromboembolisme ved behandling med filgotinib
 - Opplysninger om håndtering av risikoen for venøs tromboembolisme med forslag til kliniske tiltak, dvs. seponering av behandling med filgotinib ved eventuelle kliniske tegn på venøs tromboembolisme, regelmessige vurderinger av pasientenes risiko for venøse tromboembolismer
- Erklæring om indikasjoner og dosering for å understreke hos hvem filgotinib kan brukes
- Risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser
 - Veiledning om bruk av filgotinib hos pasienter med risikofaktorer for alvorlige kardiovaskulære hendelser
 - Informasjon om risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser ved behandling med filgotinib
 - Hos pasienter med høy risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser skal filgotinib bare brukes hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer, med eksempler på hvem som kan ha høy risiko
 - Informasjon om risikoen for økning i lipidparametre, inkludert doseavhengige økninger i total kolesterol og HDL-kolesterol

- Risiko for maligniteter (inkludert ikke-melanom hudkreft (NMSC))
 - Hos pasienter med høy risiko for maligniteter skal filgotinib bare brukes hvis det ikke finnes noen egnede behandlingsalternativer, med eksempler på hvem som kan ha høy risiko
 - Påminnelse om behovet for regelmessige hudundersøkelser for pasienter
- Forskrivning til eldre (65 år og eldre)
 - Informasjon om behandling av pasienter som er 65 år og eldre med filgotinib
 - Veiledning om dosen av filgotinib som skal brukes hos pasienter med revmatoid artritt og som er 65 år og eldre
 - Ordvalg for å understreke risikoen hos disse pasientene
- Instruksjoner om hvordan man får tilgang til digital informasjon for helsepersonell
- Instruksjoner om hvor man rapporterer bivirkninger

Pasientinformasjonspakken skal inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedbudskap:

- Kontaktopplysningene til forskriver av filgotinib
- Tekst om at pasientene må ha med seg pasientkortet til enhver tid og instruksjon om å vise det til helsepersonell involvert i behandlingen av dem (dvs. andre enn forskriver av filgotinib, helsepersonell på legevakt osv.)
- Informasjon om tegn og symptomer på dyp venetrombose eller lungeemboli som det er viktig at pasienten er klar over, slik at vedkommende kan søke legehjelp
- Informasjon om tegn og symptomer på alvorlige og opportunistiske infeksjoner, inkludert herpes zoster, som det er viktig at pasienten er klar over, slik at vedkommende kan søke legehjelp
 - Informasjon for å informere pasienten og tilknyttet helsepersonell om risikoen ved vaksiner med levende vaksiner under behandling med filgotinib
- Informasjon om graviditet, prevensjon og amming
 - Klar beskjed om at filgotinib ikke må brukes under graviditet
 - Veiledning til pasienter om å bruke sikker prevensjon mens de tar filgotinib og i minst 1 uke etter seponert filgotinib-behandling
 - Informasjon om at filgotinib ikke skal brukes under amming
- Informasjon om overvåking av kolesterolnivået under behandling
- Risiko for hjertesykdom:
 - Beskrivelse av tegn/symptomer på hjertesykdom som pasienten må være oppmerksom på, slik at de kan oppsøke hjelp fra helsepersonell
- Påminnelse om risikoen for kreft. Vedrørende hudkreft; påminnelse om å fortelle det til legen hvis de merker noen ny vekst på huden

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MERKING PÅ ESKEN TIL 100 MG TABLETTER, FILMDRASJERTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jyseleca 100 mg filmdrasjerte tabletter
filgotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke deles, knuses eller tygges.

QR-kode skal inkluderes

www.jyseleca.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.**

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1480/001 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1480/002 90 (3 bokser à 30) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jyseleca 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKSEN TIL 100 MG TABLETTER, FILMDRASJERTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jyseleca 100 mg filmdrasjerte tabletter
filgotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1480/001 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1480/002 90 (3 bokser à 30) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MERKING PÅ ESKEN TIL 200 MG TABLETTER, FILMDRASJERTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jyseleca 200 mg filmdrasjerte tabletter
filgotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke deles, knuses eller tygges.

QR-kode skal inkluderes

www.jyseleca.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.**

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1480/003 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1480/004 90 (3 bokser à 30) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jyseleca 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**MERKING PÅ BOKSEN TIL 200 MG TABLETTER, FILMDRASJERTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jyseleca 200 mg filmdrasjerte tabletter
filgotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1480/003 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1480/004 90 (3 bokser à 30) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Jyseleca 100 mg filmdrasjerte tabletter Jyseleca 200 mg filmdrasjerte tabletter filgotinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jyseleca er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jyseleca
3. Hvordan du bruker Jyseleca
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jyseleca
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jyseleca er og hva det brukes mot

Jyseleca inneholder virkestoffet filgotinib. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles Janus-kinase-hemmere, som bidrar til å redusere betennelse.

Revmatoid artritt

Jyseleca brukes til å behandle voksne med revmatoid artritt, en betennelsessykdom i leddene. Det kan brukes hvis tidligere behandling ikke fungerte godt nok eller ikke ble tålt. Jyseleca kan brukes alene eller sammen med et annet legemiddel mot artritt, metotreksat.

Jyseleca reduserer betennelse i kroppen. Det bidrar til å redusere smerte, tretthet, stivhet og hovenhet i leddene, og det bremser ned skade på ben og brusk i leddene. Disse virkningene kan hjelpe deg med å utføre daglige aktiviteter og forbedre livskvaliteten.

Ulcerøs kolitt

Jyseleca brukes til å behandle voksne med ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Det kan brukes hvis du ikke fikk god nok effekt av eller ikke tolererte tidligere behandling. Det bidrar til å redusere tegn og symptomer på ulcerøs kolitt og redusere behovet for steroider.

2. Hva du må vite før du bruker Jyseleca

Bruk ikke Jyseleca

- **dersom du er allergisk** overfor filgotinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har aktiv tuberkulose.**
- **dersom du har en aktiv, alvorlig infeksjon** (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- **dersom du er gravid** eller tror du kan være gravid.

➔ Hvis noe av dette gjelder deg, **må du ikke ta Jyseleca. Si ifra til legen umiddelbart.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Jyseleca:

- **dersom du har en infeksjon**, eller dersom du ofte får infeksjoner. Si ifra til legen dersom du får symptomer som feber, sår, at du føler deg trøttere enn vanlig, eller tannproblemer, da disse kan være tegn på infeksjon. Jyseleca kan redusere kroppens evne til å bekjempe infeksjoner. Det kan forverre en infeksjon du allerede har eller øke sjansen for at du får en ny infeksjon. Hvis du har diabetes eller er 65 år eller eldre, kan du ha en økt sjanse for å få infeksjoner.
- **dersom du noen gang har hatt tuberkulose**, eller har vært i kontakt med noen med tuberkulose. Du må kanskje testes for tuberkulose før og mens du får behandling med Jyseleca.
- **dersom du har hatt en herpes zoster-infeksjon (helvetesild)** tidligere, Jyseleca kan gjøre at den kommer tilbake. Snakk med legen hvis du får et smertefullt hudutslett med blemmer under behandling med Jyseleca, da dette kan være tegn på helvetesild.
- **dersom du noen gang har hatt hepatitt B eller C.**
- **dersom du har eller har hatt kreft, du røyker eller tidligere har røkt**, fordi legen vil snakke med deg om Jyseleca er egnet for deg..
- **Ikke-melanom hudkreft har vært observert hos pasienter som tar Jyseleca.** Legen kan anbefale at du får regelmessige hudundersøkelser mens du tar Jyseleca. Snakk med legen hvis det oppstår nye hudskader under eller etter behandlingen, eller hvis eksisterende skader endrer utseende.
- **dersom du nylig har tatt en vaksine**, eller snart skal ta en. Visse typer vaksiner (levende vaksiner) anbefales ikke mens man bruker Jyseleca. Snakk med lege eller apotek før du begynner å ta Jyseleca. De kan ønske å forsikre seg om at du har tatt de vaksinasjonene du skal.
- **dersom du har eller har hatt hjerteproblemer**, fordi legen vil snakke med deg om Jyseleca er egnet for deg.
- **dersom du tidligere har hatt blodpropp** i blodårene i beina (dyp venetrombose) eller lungene (lungeemboli), eller du har en økt risiko for å utvikle dette (for eksempel hvis du nylig har gjennomgått en stor operasjon, hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler / hormonerstatningsbehandling, hvis en koagulasjonsdefekt er identifisert hos deg eller dine nære slektninger). Legen vil snakke med deg om Jyseleca er egnet for deg. Snakk med legen hvis du plutselig blir kortpustet eller får pustevansker, bryst smerter eller smerter øverst i ryggen, hevelse i benet eller armen eller ømhet, rødhet eller misfarging i benet eller armen, da dette kan være tegn på blodpropp i venene.

Eldre

Pasienter i alderen 65 år og eldre kan ha en økt risiko for infeksjoner, hjerteinfarkt og noen typer kreft. Legen kan avgjøre at Jyseleca ikke passer for deg.

Barn og ungdom

Du må ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år siden det ikke har blitt undersøkt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Jyseleca

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt hvis du bruker legemidler som påvirker immunsystemet (slik som ciklosporin eller takrolimus).

Det er også svært viktig at du snakker med lege eller apotek dersom du tar noe av det følgende:

- legemidler for å behandle hjertesvikt, hjertesykdom eller høyt blodtrykk (slik som diltiazem eller karvedilol)
- legemidlet fenofibrat (brukes for å behandle høyt kolesterol)

Graviditet, prevensjon og amming

Graviditet

Jyseleca må ikke brukes under graviditet. Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må du ikke ta dette legemidlet. Snakk med lege.

Prevensjon

Pass på å ikke bli gravid mens du tar Jyseleca. Du må bruke sikker prevensjon mens du tar Jyseleca og i minst 1 uke etter din siste dose med Jyseleca. Hvis du blir gravid mens du tar Jyseleca, må du slutte å ta tablettene, og snakke med lege umiddelbart.

Amming

Du må ikke amme mens du tar Jyseleca. Det er ikke kjent om virkestoffet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Jyseleca kan gi svimmelhet og vertigo. Hvis du føler deg svimmel når du tar Jyseleca, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Jyseleca inneholder laktose

Hver Jyseleca 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 76 mg laktose, og hver Jyseleca 200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 152 mg laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Jyseleca

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett på 200 mg eller 100 mg én gang daglig.

Hvis du er 65 år eller eldre og har revmatoid artritt eller hvis du har nyreproblemer, vil kanskje legen anbefale en dose på én tablett på 100 mg én gang daglig. Jyseleca er ikke anbefalt for deg hvis du er over 75 år og har ulcerøs kolitt. Snakk med legen hvis du har alvorlige leverproblemer, da Jyseleca ikke er anbefalt for deg.

Svelg tabletten med et glass vann. Du må ikke dele, knuse eller tygge tabletten før den svelges, siden dette kan påvirke hvor mye legemiddel som kommer inn i kroppen. Du kan ta Jyseleca med mat eller utenom måltider. Tørkemidlet må ikke svelges.

Ta Jyseleca til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg med å huske å ta tabletten.

Legen vil kanskje stanse behandlingen midlertidig eller permanent hvis blodprøvene viser et lavt antall hvite eller røde blodceller.

Dersom du tar for mye av Jyseleca

Dersom du tar flere tabletter enn du skal, må du kontakte lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Jyseleca

- Dersom du glemmer å ta en dose, tar du den så snart du kommer på det.
- Hvis det har gått et helt døgn (24 timer) siden du skulle ha tatt dosen, hopper du bare over den glemte dosen og tar en enkel dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Jyseleca

Si ifra til legen umiddelbart dersom du avbryter behandling med Jyseleca.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege eller få legehjelp umiddelbart dersom du får noen symptomer på alvorlig infeksjon, for eksempel:

- feber og symptomer på urinveisinfeksjon (hyppigere urinering enn vanlig, smerter eller ubehag ved urinering eller rygg smerter). Urinveisinfeksjoner er vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer), og noen av disse kan være alvorlige.
- lungeinfeksjon (lungebetennelse): symptomene kan omfatte vedvarende hoste, feber, kortpustethet og tretthet. Dette er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- helvetesild (herpes zoster): symptomene kan omfatte smertefulle hudutslett med blemmer. Dette er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Infeksjon i blodet (sepsis): mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Andre bivirkninger

Snakk med lege dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- hals- og neseinfeksjoner
- svimmelhet
- kvalme.

Blodprøver kan vise:

- et lavt antall hvite blodceller (lymfocytter);
- et redusert nivå av fosfat i blodet.

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- følelse av å spinne rundt (vertigo)

Blodprøver kan vise:

- et lavt antall hvite blodceller (nøytrofiler)
- en økning i et muskelenzym som kalles kreatinfosfokinase
- økt nivå av fett i blodet (kolesterol).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jyseleca

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at forseglingen over boksåpningen er brutt eller mangler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jyseleca

- Virkestoff er filgotinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 eller 200 mg filgotinib (som filgotinibmaleat).
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, pregelatinisert stivelse, kolloidal silisiumdioksid, fumarsyre, magnesiumstearat
Filmdrasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol, talkum, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172)

Hvordan Jyseleca ser ut og innholdet i pakningen

Jyseleca 100 mg filmdrasjerte tabletter er beige, 12 mm x 7 mm i størrelse, kapselformede, med “G” på den ene siden og “100” på den andre.

Jyseleca 200 mg filmdrasjerte tabletter er beige, 17 mm x 8 mm i størrelse, kapselformede, med “G” på den ene siden og “200” på den andre.

Jyseleca 100 mg og 200 mg er tilgjengelig i bokser med 30 tabletter og i pakninger med 3 bokser med 30 tabletter i hver boks. Hver boks inneholder et silikagel-tørkemiddel som skal være i boksen for å beskytte tablettene. Silikagel-tørkemidlet ligger i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

QR-kode skal inkluderes
www.jyseleca.eu