

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter
Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller filgotinibmaleat motsvarande 100 mg filgotinib.

Hjälpämne med känd effekt

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

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller filgotinibmaleat motsvarande 200 mg filgotinib.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter

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

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Jyseleca är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska

läkemedel (DMARDs). Jyseleca kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX).

Ulcerös kolit

Jyseleca är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som har fått otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar, eller varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Reumatoid artrit

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

Hos vuxna med ökad risk för VTE, MACE och malignitet (se avsnitt 4.4) är rekommenderad dos 100 mg en gång dagligen, och kan ökas till 200 mg en gång dagligen vid otillräcklig sjukdomskontroll. För långtidsbehandling ska lägsta effektiva dos användas.

Ulcerös kolit

Induktionsbehandling

Rekommenderad dos för induktionsbehandling är 200 mg en gång dagligen.

För patienter med ulcerös kolit som inte visar ett tillräcklig behandlingssvar under de första 10 behandlingsveckorna kan ytterligare 12 veckors induktionsbehandling med filgotinib 200 mg en gång dagligen ge ytterligare symtomlindring (se avsnitt 5.1). Filgotinib ska sättas ut hos patienter som inte har visat något behandlingssvar efter 22 veckors behandling.

Underhållsbehandling

Rekommenderad dos för underhållsbehandling är 200 mg en gång dagligen.

Hos vuxna med högre risk för VTE, MACE och malignitet (se avsnitt 4.4) är rekommenderad dos för underhållsbehandling 100 mg en gång dagligen. Vid exacerbation av sjukdomen kan dosen ökas till 200 mg en gång dagligen. För långtidsbehandling ska lägsta effektiva dos användas.

Kontroll av laboratorievärden och initiering eller avbrott i en behandling

I tabell 1 finns riktlinjer för kontroll av laboratorievärden och initiering eller avbrott i en behandling.

Behandlingen ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion tills infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.4).

Tabell 1: Laboratorievärden och riktlinjer för kontroller

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

Särskilda populationer

Äldre

Reumatoid artrit

Hos patienter i åldern 65 år och äldre med reumatoid artrit är rekommenderad dos 100 mg en gång dagligen, och denna dos kan ökas till 200 mg en gång dagligen vid otillräcklig sjukdomskontroll (se avsnitt 4.4). För långtidsbehandling ska lägsta effektiva dos användas.

Ulcerös kolit

Hos patienter i åldern 65 år och äldre med ulcerös kolit är rekommenderad dos 200 mg en gång dagligen vid induktionsbehandling och 100 mg en gång dagligen som underhållsbehandling (se avsnitt 4.4). Vid exacerbation av sjukdomen kan dosen ökas till 200 mg en gång dagligen. För långtidsbehandling ska lägsta effektiva dos användas. Filgotinib rekommenderas inte till patienter som är 75 år och äldre eftersom det saknas data för denna population.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Filgotinib ska användas endast om lämpliga behandlingsalternativ saknas för patienter:
-som är 65 år eller äldre;
-med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer i anamnesen (såsom patienter som är eller har varit rökare under lång tid);
-med riskfaktorer för malignitet (t.ex. pågående malignitet eller malignitet i anamnesen)

Immunsuppressiva läkemedel

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

Infektioner

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

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

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

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

Eftersom förekomsten av infektioner i allmänhet är högre i den äldre populationen och hos patienter med diabetes, bör försiktighet iaktas vid behandling av äldre och patienter med diabetes. Hos patienter som är 65 år och äldre bör filgotinib användas endast om det saknas lämpliga behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2).

Tuberkulos

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

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

Virusreakivering

Virusreakivering, inklusive fall av reaktivering av herpesvirus (t.ex. herpes zoster), har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). I kliniska studier på reumatoid artrit verkade risken för herpes zoster vara högre hos kvinnliga patienter, asiatiska patienter, patienter i åldern ≥ 50 år, patienter med herpes zoster i anamnesen, patienter med kronisk lungsjukdom i anamnesen och patienter som behandlats med filgotinib 200 mg en gång dagligen. Om en patient utvecklar en infektion med herpes zoster ska behandlingen med filgotinib tillfälligt avbrytas tills infektionen har klingat av.

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

Malignitet

Lymfom och andra maligniteter har rapporterats hos patienter som står på JAK-hämmare, däribland filgotinib. I en stor randomiserad, aktivt kontrollerad studie med tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit i åldern 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en ökad frekvens av maligniteter, särskilt lungcancer, lymfom och hudcancer av icke-melanomtyp (NMSC) med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

För patienter som är 65 år och äldre, patienter som är eller tidigare har varit rökare under lång tid och patienter som har andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. pågående malignitet eller malignitet i anamnesen), bör filgotinib användas endast om det saknas lämpliga behandlingsalternativ.

Icke-melanom hudcancer

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

Hematologiska avvikelser

ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l (se avsnitt 4.8) och ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l rapporterades hos ≤ 1 % av patienterna i reumatoid artrit-studierna och hos < 3 % av patienterna i ulcerös kolit-studierna. Behandlingen ska inte sättas in eller ska avbrytas tillfälligt hos patienter med ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l eller hemoglobin < 8 g/dl som observerats vid rutinmässiga kontroller (se avsnitt 4.2).

Vaccination

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

Lipider

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

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)

MACE-händelser har observerats hos patienter som tar filgotinib.

I en stor randomiserad, aktivt kontrollerad studie med tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit i åldern 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE), definierade som kardiovaskulär död, icke dödlig hjärtinfarkt och icke dödlig stroke med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Hos patienter som är 65 år och äldre, hos patienter som är eller tidigare har varit rökare under lång tid och hos patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer i anamnesen bör därför filgotinib användas endast om det saknas lämpliga behandlingsalternativ.

Venös tromboembolism (VTE)

Händelser med djup ventrombos (DVT) och lungembolism (PE) har rapporterats hos patienter som står på JAK-hämmare inklusive filgotinib.

I en stor randomiserad, aktivt kontrollerad studie med tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit i åldern 50 år och äldre, med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av dosrelaterad VTE inklusive djup ventrombos (DVT) och lungembolism (PE) med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller riskfaktorer för malignitet (se även avsnitt 4.4 ”Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)” och ”Malignitet”) bör filgotinib användas endast om det saknas lämpliga behandlingsalternativ.

Hos patienter med kända riskfaktorer för VTE utöver kardiovaskulära riskfaktorer eller riskfaktorer för malignitet bör filgotinib användas med försiktighet. Andra VTE-riskfaktorer än kardiovaskulära riskfaktorer och riskfaktorer för malignitet inkluderar tidigare VTE, patienter som genomgår en större operation, immobilisering, användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonersättningsbehandling, ärftlig koagulationsrubbnig.

Patienterna bör undersökas regelbundet under behandling med filgotinib för att bedöma huruvida risken för VTE har förändrats.

Undersök omgående patienter med fynd och symtom på VTE och sätt ut filgotinib hos patienter med misstänkt VTE, oavsett dos.

Användning hos patienter i åldern 65 år och äldre

Med hänsyn till den ökade risken för allvarliga kardiovaskulära händelser, maligniteter, allvarliga infektioner och mortalitetsrisken oavsett orsak hos patienter som är 65 år och äldre, vilket observerats i en stor randomiserad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare), bör filgotinib användas av dessa patienter endast om det saknas lämpliga behandlingsalternativ.

Laktosinnehåll

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på filgotinib

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

Filgotinibs effekt på andra läkemedel

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

I djurstudier har minskad fertilitet, nedsatt spermatogenes och histopatologiska effekter på manliga reproduktionsorgan observerats (se avsnitt 5.3). Data från två kliniska fas 2-studier (MANTA och MANTA RAY, n = 240) särskilt utförda för att utvärdera den testikulära säkerheten hos män med inflammatorisk artrit sjukdom och inflammatorisk tarmsjukdom visade ingen skillnad mellan behandlingsgrupper i andelen patienter som hade en 50 % eller mer minskning från baslinjen i spermaparametrar vecka 13 (poolat primärt effektmått: filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) och vecka 26.

Vidare visade data inga relevanta förändringar i könshormonnivåer eller förändringar från baslinjen i spermaparametrar i de olika behandlingsgrupperna. Allmänt sett tydde dessa kliniska data inte på filgotinib-relaterade effekter på den testikulära funktionen.

Djurstudier tyder inte på några effekter på fertiliteten hos kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Reumatoid artrit

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående (3,5 %), övre luftvägsinfektion (ÖLI) (3,3 %), urinvägsinfektion (UVI) (1,7 %), yrsel (1,2 %) och lymfopeni (1,0 %).

Ulcerös kolit

I allmänhet överensstämde den övergripande säkerhetsprofilen som observerats hos filgotinibbehandlade patienter med ulcerös kolit med säkerhetsprofilen som observerats hos patienter med reumatoid artrit.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar är baserade på kliniska prövningar (tabell 2). Biverkningarna listas nedan enligt organsystemklass, rapporterad biverkning och frekvensgrupp. Frekvensgrupper enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 2: Biverkningar

Frekvens ^a	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	
Vanliga	Urinvägsinfektion (UVI) Övre luftvägsinfektion (ÖLI)
Mindre vanliga	Herpes zoster Lunginflammation Sepsis
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Vanliga	Lymfopeni
Mindre vanliga	Neutropeni
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mindre vanliga	Hyperkolesterolemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Yrsel
<i>Öron och balansorgan</i>	
Mindre vanliga	Vertigo
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
Vanliga	Illamående
<i>Undersökningar</i>	
Mindre vanliga	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

^a Frekvens baseras på placebokontrollerad *pre-rescue* period (vecka 12) poolad över FINCH 1 och 2, och DARWIN 1 och 2, för patienter med reumatoid artrit som fick filgotinib 200 mg. I allmänhet överensstämde frekvenser som rapporterats i SELECTION-studien hos patienter med ulcerös kolit som fick filgotinib 200 mg med de som rapporterats i reumatoid artrit-studierna.

Förändrade laboratorievärden

Kreatinin

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

Lipider

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

Serumfosfat

Generellt uppstod lindriga, övergående eller intermittenta och dosberoende sänkningar av serumfosfatnivåer under behandling med filgotinib, vilka återställdes utan utsättande av behandlingen. Vid vecka 24 i fas 3-studierna (FINCH 1, 2 och 3) rapporterades serumfosfatvärden på mindre än 2,2 mg/dl (den undre normalgränsen) hos 5,3 % och 3,8 % av patienterna som fick filgotinib 200 mg respektive 100 mg; inga värden under 1,0 mg/dl rapporterades.

I placebokontrollerade fas 3-studier med DMARDs som bakgrundsmedicinering (FINCH 1 och FINCH 2) under 12 veckor rapporterades serumfosfatnivåer på mindre än 2,2 mg/dl hos 1,6 %, 3,1 % och 2,4 % i grupperna som fick placebo, filgotinib 200 mg respektive filgotinib 100 mg.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Reumatoid artrit

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

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

I reumatoid artrit-studier fanns en högre förekomst av allvarliga infektioner hos patienter 65 år och äldre.

I placebokontrollerade studier med DMARDs som bakgrundsmedicinering var frekvensen av infektionsbiverkningar under 12 veckor i gruppen av filgotinib 200 mg jämfört med placebo: ÖLI (3,3 % versus 1,8 %), UVI (1,7 % versus 0,9 %), lunginflammation (0,6 % versus 0,4 %), och herpes zoster (0,1 % versus 0,3 %). De flesta av herpes zoster-händelserna involverade ett enda dermatom och var inte allvarliga. Den totala EAIR av herpes zoster i alla sju kliniska studier i fas 2 och 3 (2 267 patienter i 200 mg-gruppen och 1 647 patienter i 100 mg-gruppen) var 1,6 och 1,1 per 100 PYE i 200 mg-gruppen respektive 100 mg-gruppen.

Ulcerös kolit

Typerna av allvarliga infektioner i ulcerös kolit-studierna var i allmänhet snarlika de som rapporterades i behandlingsgrupperna med filgotinib som monoterapi i de kliniska reumatoid artrit-studierna.

I de två placebokontrollerade induktionsstudierna var frekvensen av allvarliga infektioner 0,6 % i gruppen som fick filgotinib 200 mg, 1,1 % i gruppen som fick filgotinib 100 mg och 1,1 % i placebogrupperna. I den placebokontrollerade underhållsstudien var frekvensen av allvarliga infektioner 1 % i gruppen som fick filgotinib 200 mg jämfört med 0 % i motsvarande placebogrupperna. I gruppen som fick filgotinib 100 mg var frekvensen av allvarliga infektioner 1,7 % jämfört med 2,2 % i motsvarande placebogrupperna.

Opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos)

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

Illamående

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

Kreatinfosfokinas

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

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

Erfarenhet från långsiktiga förlängningsstudier

Reumatoid artrit

I den långsiktiga förlängningsstudien DARWIN 3 fick patienter som enrullerats från DARWIN 1 (n = 497), filgotinib en gång dagligen under en median period på 5,3 år och patienter som enrullerats från DARWIN 2 (n = 242), fick filgotinib en gång dagligen under en medianperiod på 5,6 år. I den långsiktiga förlängningsstudien FINCH 4 fick 1 530 patienter filgotinib 200 mg en gång dagligen och 1 199 patienter fick filgotinib 100 mg en gång dagligen under en medianperiod på 1,5 år. Säkerhetsprofilen för filgotinib liknade den i fas 2- och fas 3-studierna.

Ulcerös kolit

I den långsiktiga förlängningsstudien (SELECTION LTE) hos patienter som deltog i studien SELECTION fick patienter filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) eller placebo (N = 133) under en medianperiod på 55, 36 respektive 32 veckor. Säkerhetsprofilen för filgotinib var snarlik den i SELECTION induktions- och underhållsstudierna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel, Janus-associerade kinas (JAK)-hämmare, ATC-kod: L04AF04

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Hämning av IL-6-inducerad STAT1-fosforylering

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

Immunoglobuliner

I FINCH 1, 2 och 3 höll sig median- och interkvartilvärdena för IgG, IgM och IgA i serum i stort sett inom de normala referensintervallen under 24-veckorsbehandlingen med filgotinib hos patienter med reumatoid artrit och under 58 veckors behandling av patienter med ulcerös kolit.

Hematologiska effekter

I FINCH 1, 2 och 3 förknippades behandlingen med filgotinib med en liten, kortvarig ökning av det genomsnittliga, absoluta lymfocytantalet hos patienter med reumatoid artrit, vilket höll sig inom det normala referensintervallet och som vecka 12 gradvis hade återgått till baslinjenivåerna efter fortsatt

behandling. I FINCH 1, 2 och 3 höll sig medianvärdena för hemoglobin stabilt inom normalintervallet under 24-veckorsbehandlingen med filgotinib. Medianvärdet för blodplättar sjönk något under de första fyra veckorna med filgotinibbehandling, varefter antalet höll sig stabilt under 24 veckor. Medianvärdet för blodplättar höll sig inom normalintervallet.

I SELECTION förblev medianvärdena för hemoglobin stabila under 58 veckors filgotinibbehandling hos patienter med ulcerös kolit.

C-reaktivt protein

Minskning av C-reaktivt protein (CRP) i serum observerades så tidigt som 2 veckor efter påbörjad behandling med filgotinib och värdena höll i sig under 24-veckorsbehandlingen hos patienter med reumatoid artrit och under 58 veckors behandling hos patienter med ulcerös kolit.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

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

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

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

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

Kliniskt svar

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

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

Låg sjukdomsaktivitet och remission

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

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

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naiv			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Vecka											
ACR20 (procentandel av patienter)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	–	–	–	–	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (procentandel av patienter)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35††	19	62†††	57††	58††	46
52	62	59	59	–	–	–	–	62†††	59††	61†††	48
ACR70 (procentandel av patienter)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP ≤ 3,2 (procentandel av patienter)											
12	50***###¶	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††§§§¶¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66†	59	59	–	–	–	–	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP < 2,6 (procentandel av patienter)											
12	34†††§§§¶¶¶	24†††§§	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***§§§¶¶¶	35***§§§	36	16	31†††	26††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶	43	46	–	–	–	–	53†††	43††	46†††	31
CDAI, ändring från baslinjen (medelvärde)											
12	-26,0†††	-23,3†††	-23,5	-20,3	-26,2†††	-23,8†††	-17,3	-27,8†††	-26,1†††	-27,5†††	-22,7
24	-30,6†††	-28,6†††	-28,4	-26,3	-30,9†††	-27,8††	-25,4	-31,3†††	-30,0†††	-31,3†††	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	–	–	–	–	-33,8†††	-31,9†	-33,6†††	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: biologisk DMARD; csDMARD: konventionell syntetisk DMARD; DMARD: sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

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

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

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

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

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

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

Radiografisk respons

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

Hos patienter som svarade otillräckligt på MTX resulterade behandling med filgotinib plus MTX i en statistiskt signifikant hämning av progression av strukturell ledskada jämfört med placebo plus MTX

under vecka 24 (Tabell 4). Analyserna av antal erosioner och minskning av ledspalt överensstämde med de övergripande poängen.

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

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naiva			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Vecka								
Modifierad Total Sharp Score (mTSS-skala), genomsnittlig förändring (SD) från baslinjen								
24	0,13 (0,94) ^{***}	0,17 (0,91) ^{***}	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71) ^{††}	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	–	0,31 (1,81) ^{†††}	0,23 (1,11) ^{††}	0,33 (1,90) ^{††}	0,81 (3,09)
Andel patienter utan radiografisk progression a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

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

a Ingen progression definierad som mTSS förändring ≤ 0.

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

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

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

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

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

Behandling	Genomsnittlig förändring från baslinjen										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naiva			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Vecka											
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ- DI)											
Baslinjepoäng	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69 ^{***}	-0,56 ^{***}	-0,61	-0,42	-0,55 ^{***}	-0,48 ^{***}	-0,23	-0,85 ^{†††}	-0,77 ^{†††}	-0,76 ^{†††}	-0,61
24	-0,82 ^{†††}	-0,75 ^{†††}	-0,78	-0,62	-0,75 ^{†††}	-0,60 ^{††}	-0,42	-0,94 ^{***}	-0,90 ^{**}	-0,89 [†]	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	–	–	–	–	-1,00 ^{†††}	-0,97	-0,95 [†]	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: biologisk DMARD; csDMARD: konventionell syntetisk DMARD; DMARD: sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; FIL: filgotinib; IR: otillräckligt svar; mono: monoterapi; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

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

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

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

Therapy-Fatigue score (FACIT-Fatigue) vid vecka 12 och 24 jämfört med placebo plus MTX/csDMARD eller MTX.

Långsiktig effekt

DARWIN 3 var en långsiktig, öppen förlängningsstudie med patienter som deltagit i en av ursprungsstudierna DARWIN 1 och DARWIN 2 (filgotinib *versus* placebo, med eller utan MTX) och som enligt prövaren skulle gynnas av fortsatt behandling med Jyseleca. Sammanlagt 739 patienter inkluderades. Medellängden på uppföljningen var 5,4 år och som längst 8 år. Samtidig användning av MTX, vid vilken tidpunkt som helst under DARWIN 3, rapporterades för 70 % av patienterna.

ACR20/50/70-svarsfrekvenserna vecka 396 var 87,3 %/65,4 %/47,8 % bland patienter som fortsatte med filgotinib med eller utan MTX (N = 228/739). DAS28 (CRP) \leq 3,2 låg sjukdomsaktivitet och DAS28 (CRP) $<$ 2,6 kliniska remissionsfrekvenser var 75,5 % och 62,8 % vecka 396 bland patienter som fortsatte med filgotinib, med eller utan MTX (N = 196/739).

Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet för filgotinib en gång dagligen utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad fas 2b/3-studie (SELECTION) hos patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo Clinic Score 6 till 12; endoskopisk subscore \geq 2; subscore för rektal blödning \geq 1; subscore för avföringsfrekvens \geq 1 och Physician's Global Assessment subscore \geq 2). I SELECTION inkluderades två induktionsstudier (UC-1 och UC-2) följt av en underhållsstudie (UC-3), med en total behandlingstid på 58 veckor. Patienter tilläts använda stabila doser av samtida behandlingar mot ulcerös kolit, inklusive orala aminosalicylater, orala kortikosteroider (prednison-motsvarande doser upp till 30 mg/dag) och immunmodulatorer (azatioprin, 6-MP eller metotrexat).

UC-1 var en 11 veckor lång induktionsstudie med 659 ulcerös kolit patienter som var behandlingsnaiva för biologiska läkemedel och med ett otillräckligt behandlingssvar på, minskat behandlingssvar på eller med intolerans mot kortikosteroider eller immunmodulatorer. Patienter fick filgotinib 200 mg en gång dagligen (N = 245), filgotinib 100 mg en gång dagligen (N = 277) eller placebo (N = 137). Vid baslinjen hade 56 % av patienterna en endoskopisk subscore på 3; 24 % fick enbart orala kortikosteroider, 23 % enbart immunmodulatorer, 7 % kortikosteroider och immunmodulatorer och 47 % varken kortikosteroider eller immunmodulatorer.

UC-2 var en 11 veckor lång induktionsstudie med 689 ulcerös kolit patienter som fått tidigare behandling med biologiska läkemedel och med ett otillräckligt behandlingssvar på, minskat behandlingssvar på eller intolerans mot tumörnekrosfaktor (TNF)-blockerare eller vedolizumab. Patienterna fick filgotinib 200 mg en gång dagligen (N = 262), filgotinib 100 mg en gång dagligen (N = 285) eller placebo (N = 142). Vid baslinjen hade 78 % av patienterna en endoskopisk subscore på 3; 85 % hade inte svarat på minst 1 tidigare TNF-blockerare, 52 % hade inte svarat på vedolizumab och 43 % hade inte svarat på minst 1 TNF-blockerare och vedolizumab; 36 % fick enbart orala kortikosteroider, 13 % enbart immunmodulatorer, 10 % kortikosteroider och immunmodulatorer och 41 % varken kortikosteroider eller immunmodulatorer.

Det primära effektmåttet för UC-1 och UC-2 var andelen patienter som uppnådde klinisk remission vecka 10. Klinisk remission definierades som endoskopisk subscore på 0 eller 1 enligt MSC (endoskopisk subscore på 0 definierad som normal eller inaktiv sjukdom och en subscore på 1 definierad som förekomst av erytem, minskat kärlmönster utan skörhet), subscore för rektal blödning på 0 (ingen rektal blödning) och minst en poängs minskning i subscore för avföringsfrekvens från baslinjen för att uppnå 0 eller 1. Viktiga sekundära effektmått omfattade remission enligt MCS, endoskopisk remission och histologisk remission vid vecka 10.

UC-3 var en 47 veckor lång underhållsstudie med 558 ulcerös kolit patienter som uppnådde kliniskt svar eller remission vid vecka 10 från filgotinib i UC-1 (N = 320) eller UC-2 (N = 238). Kliniskt svar definierades som en minskning i MCS med \geq 3 poäng och \geq 30 % minskning från baslinjen med en åtföljande minskning i subscore för rektal blödning på \geq 1 poäng eller en absolut subscore för rektal

blödning på 0 eller 1. Patienterna randomiserades på nytt vecka 11 till att få induktionsdosen eller placebo fram till och med vecka 58. Liksom i UC-1 och UC-2 tilläts patienterna använda stabila doser av orala aminosalicylater eller immunmodulatorer. Nedtrappning av kortikosteroider krävdes dock tre veckor efter inträde i denna studie. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnått klinisk remission vecka 58. Viktiga sekundära effektmått var remission enligt MCS, ihållande klinisk remission, 6 månaders kortikosteroidfri klinisk remission, endoskopisk remission och histologisk remission vecka 58.

Kliniska utfall

Under UC-1- och UC-2-studierna uppnådde en signifikant större andel patienter som fick filgotinib 200 mg klinisk remission vid vecka 10 jämfört med de som fick placebo (tabell 6). En signifikant större andel patienter som var behandlingsnaiva för biologiska läkemedel (UC-1) och som fick filgotinib 200 mg uppnådde remission enligt MCS, endoskopisk remission och histologisk remission vid vecka 10 jämfört med de som fick placebo (tabell 6).

Effekt i gruppen som fick filgotinib 100 mg jämfört med placebo var inte statistiskt signifikant vecka 10 i varken UC-1 eller UC-2.

Tabell 6: Andel patienter som uppfyllde resultatmått för effekt vecka 10 i induktionsstudierna UC-1 och UC-2

Resultatmått n (%)	UC-1 Behandlingsnaiva för biologiska läkemedel N = 659			UC-2 Tidigare behandlade med biologiska läkemedel ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandlingsskillnad och 95 % KI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandlingsskillnad och 95 % KI
Klinisk remission^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %, 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %, 12,8 %) p = 0,0103
Terapisvikt för såväl TNF som vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS remission^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %, 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1 %, 10,7 %)
Endoskopisk remission^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %, 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5 %, 5,1 %)
Histologisk remission^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %, 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %, 18,6 %)

KI: Konfidensintervall; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

- Tidigare behandlad med biologiskt läkemedel = Patienter som tidigare visat otillräckligt svar, minskat svar eller intolerans mot en TNF-blockerare eller vedolizumab.
- Primärt effektmått. Klinisk remission definierades som MCS endoskopisk subscore på 0 eller 1 (endoskopisk subscore på 0 definierad som normal eller inaktiv sjukdom och en subscore på 1 definierad som förekomst av erytem, minskat kärlmönster och ingen skörhet), subscore för rektal blödning på 0 (ingen rektal blödning) och minst en poängs minskning i subscore för avföringsfrekvens från baslinjen för att uppnå 0 eller 1.
- Subgruppsanalys baserad på patienter med terapivikt för såväl en TNF-blockerare som vedolizumab.
- MCS remission definierades som MCS ≤ 2 utan någon enskild subscore på > 1.
- Endoskopisk remission definierades som MCS endoskopisk subscore på 0.
- Histologisk remission utvärderades med hjälp av Geboes histologiska poäng och definierades som grad 0 för ≤ 0,3, grad 1 för ≤ 1,1, grad 2a för ≤ 2A.3, grad 2b för 2B.0, grad 3 för 3,0, grad 4 för 4,0 och grad 5 för 5,0.

Andelen patienter i UC-1 och UC-2 som uppnådde kliniskt svar var 66,5 % respektive 53,1 % för patienter som fick filgotinib 200 mg jämfört med 46,7 % respektive 17,6 % för patienter som fick placebo vecka 10.

I underhållstudien (UC-3) uppnådde en signifikant större andel av patienterna som fick filgotinib 200 mg eller filgotinib 100 mg klinisk remission vecka 58 jämfört med placebo. Andelen patienter som uppnådde klinisk remission visas i tabell 7. En signifikant större andel patienter som fick filgotinib 200 mg uppnådde MCS remission, ihållande klinisk remission, 6 månaders kortikosteroidfri klinisk remission, endoskopisk remission och histologisk remission vecka 58 jämfört med placebo.

Viktiga sekundära effektmått för behandling med filgotinib 100 mg jämfört med placebo var inte statistiskt signifikanta vecka 58.

Tabell 7: Andel patienter som uppfyllde resultatmått för effekt vecka 58 i underhållsstudien UC-3

Resultatmått n (%)	Induktionsbehandling med FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlingsskillnad och 95 % KI
Klinisk remission^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) p < 0,0001
Behandlingsnaiva för biologiska läkemedel	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Tidigare behandlade med biologiska läkemedel	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS remission^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) p < 0,0001
Ihållande klinisk remission^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) p = 0,0024
Behandlingsnaiva för biologiska läkemedel	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Tidigare behandlade med biologiska läkemedel	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6 månaders kortikosteroidfri klinisk remission^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) p = 0,0055
Behandlingsnaiva för biologiska läkemedel	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Tidigare behandlade med biologiska läkemedel	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopisk remission^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) p = 0,0157
Histologisk remission^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

KI: Konfidensintervall; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

- a Primärt effektmått. Klinisk remission definierades som MCS endoskopisk subscore på 0 eller 1 (endoskopisk subscore på 0 definierad som normal eller inaktiv sjukdom och en subscore på 1 definierad som förekomst av erytem, minskat kärlmönster och utan skörhet), subscore för rektal blödning på 0 (ingen rektal blödning) och minst en poängs minskning i subscore för avföringsfrekvens från induktionsbaslinjen för att uppnå 0 eller 1.
- b Subgruppsanalys baserad på patientdeltagande i UC-1 (behandlingsnaiva för biologiska läkemedel) eller UC-2 (tidigare behandlade med biologiska läkemedel; TNF-antagonister och/eller vedolizumab).
- c MCS remission definierades som MCS ≤ 2 utan någon enskild subscore på > 1.
- d Ihållande klinisk remission definierades som klinisk remission både vecka 10 och vecka 58.
- e 6 månaders kortikosteroidfri klinisk remission definierades som klinisk remission vecka 58 hos patienter som stod på kortikosteroider vid baslinjen för UC-3 och som inte fick kortikosteroider under minst 6 månader före vecka 58.
- f Endoskopisk remission definierades som MCS endoskopisk subscore på 0.
- g Histologisk remission utvärderades med hjälp av Geboes histologiska poäng och definierades som grad 0 för ≤ 0,3, grad 1 för ≤ 1,1, grad 2a för ≤ 2A.3, grad 2b för 2B.0, grad 3 för 3,0, grad 4 för 4,0 och grad 5 för 5,0.

Endoskopiskt svar

Endoskopiskt svar definierades som en endoskopisk subscore på 0 eller 1. Andelen patienter i UC-1 och UC-2 som uppnådde endoskopiskt svar vecka 10 var 33,9 % respektive 17,2 % för patienter som fick filgotinib 200 mg jämfört med 20,4 % respektive 7,7 % för patienter som fick placebo. I UC-3 uppnådde 40,7 % av patienterna som fick filgotinib 200 mg endoskopiskt svar vecka 58 jämfört med 15,3 % av patienterna som fick placebo.

Utfall för hälsorelaterad livskvalitet (health-related quality of life; HRQoL)

Patienter som fick filgotinib 200 mg rapporterade öknings (förbättringar) i totalpoäng och i poäng för alla fyra domänerna i frågeformuläret Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ([IBDQ]: tarmsymtom, systemisk funktion, känslomässig funktion och social funktion) vecka 10 i UC-1 och UC-2 samt vecka 58 i UC-3.

Långsiktig förlängningsstudie

Patienter som inte uppnådde kliniskt behandlingssvar eller remission vecka 10 i UC-1 eller UC-2 hade möjlighet att få öppen behandling med filgotinib 200 mg i studien SELECTION LTE. Efter 12 veckors ytterligare behandling med filgotinib 200 mg i SELECTION LTE uppnådde 17,1 % (12/70) av patienterna från UC-1 och 16,7 % (15/90) av patienterna från UC-2 partiell MCS remission. Partiellt MCS behandlingssvar uppnåddes av 65,7 % (46/70) av patienterna från UC-1 och 62,2 % (56/90) av patienterna från UC-2. Partiell MCS remission definierades som partiell MCS ≤ 1 och partiellt MCS behandlingssvar definierades som en minskning på ≥ 2 av partiell MCS och en minskning på minst 30 % av poängen vid induktionsbaslinjen, med en medföljande minskning av subscore för rektal blödning på ≥ 1 eller en absolut subscore för rektal blödning på 0 eller 1.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Steady state-exponeringar för filgotinib och GS-829845 kan ses i tabell 8.

Tabell 8: Farmakokinetiska parametrar för flera doser av filgotinib och GS-829845 efter oral administrering av filgotinib 200 mg med eller utan mat hos patientpopulationer

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

CV: variationskoefficient.

- a Från intensiva PK-analyser av studier FINCH 1, FINCH 2 och FINCH 3 hos patienter med reumatoid artrit som får 200 mg filgotinib en gång dagligen.
b Från intensiv PK-analys av studien SELECTION hos patienter med ulcerös kolit som får 200 mg filgotinib en gång dagligen.
c N=37
d N=33
e N=13
f N=12
g N=11

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

Cirka 87 % av den administrerade dosen eliminerades i urinen som filgotinib och dess metaboliter, medan cirka 15 % av dosen eliminerades i avföringen. GS-829845 stod för cirka 54 % respektive 8,9 % av den dos som utsöndrades i urinen respektive i avföringen. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för filgotinib och GS-829845 var ungefär 7 respektive 19 timmar.

Andra särskilda populationer

Vikt, kön, etnisk folkgrupp och ålder

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Filgotinibs effekt på andra läkemedel

Potentiella interaktioner mellan filgotinib och samtidigt administrerade läkemedel listas i tabell 9 nedan (en ökning indikeras som ”↑”, en minskning som ”↓” och ingen förändring som ”↔”; inga effektgränser är 70 – 143 % om inte annat anges).

Tabell 9: Interaktionsstudier med filgotinib¹

Läkemedel efter terapeutiska områden/möjlig interaktionsmekanism	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation gällande samadministrering med filgotinib
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Medel mot mykobakterier		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen) ² (P-gp-induktion)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
Antimykotika		
Itrakonazol (200 mg engångsdos) ³ (P-gp-hämning)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
ANTACIDA		
Famotidin (40 mg två gånger dagligen) ² (Ökar gastriskt pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.

Läkemedel efter terapeutiska områden/möjlig interaktionsmekanism	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation gällande samadministrering med filgotinib
Omeprazol (40 mg en gång dagligen) ² (Ökar gastriskt pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin (40 mg engångsdos) ⁴ (Hämning av CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hydroxy-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
Pravastatin (40 mg engångsdos) ⁴ (Hämning av OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
Rosuvastatin (10 mg engångsdos) ⁴ (Hämning av OATP och BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
ORALA ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg engångsdos) ⁴ (Hämning av OCT2, MATE1 och MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
ORALA KONTRACEPTIVA MEDEL		
Etinylestradiol (0,03 mg engångsdos)/Levonorgestrel (0,15 mg engångsdos) ⁴	Etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.
SEDATIVA LÄKEMEDEL		
Midazolam (2 mg engångsdos) ^{4,5} (Hämning av CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering.

GS-829845: primär metabolit av filgotinib.

- Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga personer.
- Studie utfördes med filgotinib 200 mg engångsdos.
- Studie utfördes med filgotinib 100 mg engångsdos.
- Studie utfördes med 200 mg filgotinib en gång dagligen.
- Bioekvivalensgränserna är 80–125 % för midazolam och 1'OH-midazolam.
- Eftersom både filgotinib och GS-829845 bidrar till effekten, kombinerades deras exponeringar till en enda parameter, AUC_{eff}. AUC_{eff} är den kombinerade AUC för filgotinib och GS-829845, efter justering för deras respektive molekylvikter och styrka.

Potential hos filgotinib att påverka andra läkemedel

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

slutsatser angående filgotinibs potential att hämma eller inducera CYP1A2. *In vivo*-data påvisade ingen hämning eller induktion av CYP3A4-medierad metabolism.

In vitro-studier indikerar att filgotinib och GS-829845 inte hämmar P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 eller OAT4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

Nedsatt spermatogenes och histopatologiska effekter på manliga reproduktionsorgan (testiklar och epididymis) observerades hos råttor och hundar i samband med filgotinib. Vid de nivåer där inga skadliga effekter kan iakttas (NOAEL) hos hundar (den mest känsliga arten) är exponeringsmarginalen 2,7 gånger större än vid en dos på 200 mg en gång dagligen hos människor. Svårighetsgraden av de histologiska effekterna var dosberoende. Spermatogena och histopatologiska effekter var inte fullt reversibla vid exponeringsmarginaler på cirka 7 till 9 gånger större än exponeringen vid en dos på 200 mg en gång dagligen hos människor.

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

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

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

Inga biverkningar på den pre-/postnatala utvecklingen observerades hos råttor i en pre- och postnatal utvecklingsstudie av filgotinib och GS-829845. Filgotinib och GS-829845 detekterades hos diande rättungar efter administration av filgotinib till diande honråttor från graviditetsdag 6 till 10 dagar efter födseln i dosnivåer på 2, 5 och 15 mg/kg/dag, troligtvis på grund av förekomst av filgotinib i bröstmjölk.

Vid den högsta testade dosen var moderns systemiska exponering (AUC) för filgotinib hos råttor ungefär två gånger större än exponeringen hos människor vid dosen 200 mg en gång dagligen. Exponeringarna hos diande valpar var mindre än 6 % av exponeringen för modern dag 10 efter födseln. På grund av djurens låga exponering bedömdes den pre-/postnatale utvecklingsstudien som ofullständig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Förgelatiniserad stärkelse
Kolloidal kiseldioxid
Fumarsyra
Magnesiumstearat

Filmdragering

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter

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

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 24 september 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

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

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

tromboembolism (VTE) och allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE), maligniteter inklusive hudcancer av icke-melanomtyp (NMSC) samt hanteringen av dessa risker.

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

Utbildningsmaterialet till sjukvårdspersonal ska innehålla:

- Produktresumé
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientinformationskortet

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande delar:

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

- Risk för maligniteter (inklusive hudcancer av icke-melanomtyp (NMSC))
 - Hos patienter med hög risk för malignitet bör filgotinib användas endast om lämpliga behandlingsalternativ saknas, med exempel på vem som kan löpa hög risk.
 - Påminnelse om behovet av återkommande hudundersökning för patienter.
- Förskrivning hos äldre (65 år och äldre)
 - Information om behandlingen med filgotinib hos patienter som är 65 år och äldre
 - Vägledning gällande dosen av filgotinib som ska användas till patienter som är 65 år och äldre med reumatoid artrit
 - Kommunikationsspråket ska förstärka riskerna för dessa patienter
- Instruktioner för tillgång till digital information för hälso- och sjukvårdspersonal
- Instruktioner för hur biverkningar ska rapporteras

Patientinformationspaketet ska innehålla:

- Bipacksedel
- Patientinformationskortet

Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:

- Kontaktuppgifter till förskrivaren av filgotinib.
- Instruktioner om att patienten alltid ska bära med sig patientkortet och instruktioner om att det ska visas för annan hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i patientens vård (dvs. personal som inte förskriver filgotinib, sjukvårdspersonal på akutmottagningar osv.)
- Information om tecken och symtom på djup ventrombos eller lungemboli, som är väsentligt för patienten att känna till så att patienten kan uppsöka sjukvård.
- Information om tecken och symtom på allvarliga och opportunistiska infektioner, däribland herpes zoster, som är mycket viktigt för patienten att känna till så att patienten kan uppsöka sjukvård.
 - Rådgivande information till patienter och sjukvårdspersonal om risken för immunisering med levande vacciner under behandling med filgotinib
- Information om graviditet, preventivmedel och amning
 - Tydlig information att filgotinib inte får användas under graviditet
 - Information att patienter ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med filgotinib och i minst en vecka efter avslutad behandling med filgotinib
 - Uppmaning att filgotinib inte får användas under amning
- Information om att kontrollera kolesterolnivåerna under behandling.
- Risk för hjärtsjukdom:
 - Beskriv fynd/symtom på hjärtsjukdom som patienterna måste vara medvetna om, så att de kan uppsöka läkare
- Påminnelse om risken för cancer. När det gäller hudcancer, påminnelse om att patienterna ska informera sin läkare ifall att nya förändringar i huden observeras.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

QR-kod som ska ingå
www.jyseleca.eu

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jyseleca 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen inkluderad.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR 200 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

QR-kod som ska ingå
www.jyseleca.eu

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jyseleca 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen inkluderad.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK FÖR 200 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter
filgotinib

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Jyseleca 100 mg filmdragerade tabletter Jyseleca 200 mg filmdragerade tabletter filgotinib

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Jyseleca är och vad det används för

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

Reumatoid artrit

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

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

Ulcerös kolit

Jyseleca används för att behandla vuxna med ulcerös kolit, en inflammatorisk tarmsjukdom. Det kan användas om du inte svarat tillräckligt bra på tidigare behandling eller inte tålde den. Det hjälper till att minska tecken och symtom på ulcerös kolit och att minska behovet av steroider.

2. Vad du behöver veta innan du tar Jyseleca

Ta inte Jyseleca

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Jyseleca:

- **om du har en infektion** eller om du ofta får infektioner. Tala om för läkaren om du får symptom såsom feber, sår, mer trötthetskänsla än vanligt eller tandproblem, eftersom dessa kan vara tecken på infektion. Jyseleca kan minska kroppens förmåga att bekämpa infektioner och förvärra en pågående infektion eller öka risken för att få en ny infektion. Det är större risk att du får en infektion om du har diabetes eller är 65 år eller äldre.
- **om du har eller tidigare har haft tuberkulos (TBC)** eller har kommit i kontakt med någon med tuberkulos. Du kan behöva lämna prover för att kontrollera om du har tuberkulos innan och under behandling med Jyseleca.
- **om du har haft en herpes zoster-infektion (bältros)** tidigare, Jyseleca kan göra så att infektionen kommer tillbaka. Tala om för läkaren om du får smärtsamma hudutslag med blåsor under behandlingen med Jyseleca. Detta kan vara tecken på bältros.
- **om du har eller tidigare har haft hepatit B eller C.**
- **om du har eller har haft cancer, röker eller tidigare har varit rökare**, eftersom läkaren kommer att diskutera med dig om Jyseleca är lämpligt för dig.
- **hudcancer av icke-melanomtyp har observerats hos patienter som står på Jyseleca.** Läkaren kan rekommendera att du genomgår regelbundna hudundersökningar när du tar Jyseleca. Tala med din läkare om du får nya hudförändringar eller om någon hudförändring som du har förändras medan du använder detta läkemedel eller efter avslutad användning.
- **om du nyligen har vaccinerats** eller ska göra det. Vissa typer av vacciner (levande vacciner) rekommenderas inte när du använder Jyseleca. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta Jyseleca. De kan vilja säkerställa att dina vaccinationer är uppdaterade.
- **om du har eller har haft hjärtproblem** eftersom läkaren kommer att diskutera med dig om Jyseleca är lämpligt för dig.
- **om du tidigare har haft blodproppar** i benens vener (djup ventrombos) eller i lungorna (lungemboli) eller har en ökad risk för dessa (till exempel: om du nyligen har genomgått en stor operation, om du använder hormonella preventivmedel/hormonersättningsbehandling, om en koagulationsrubbnings har identifierats hos dig eller dina nära släktingar). Läkaren kommer att diskutera med dig om Jyseleca är lämpligt för dig. Tala om för läkaren om du plötsligt blir andfådd eller får svårt att andas, bröstsmärta eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad i ett ben eller en arm, smärta eller ömhet i ett ben, eller rodnad eller missfärgning i ett ben eller en arm eftersom detta kan vara tecken på blodproppar i venerna.

Äldre

Patienter som är 65 år och äldre kan löpa ökad risk för infektioner, hjärtinfarkt och vissa typer av cancer. Läkaren kan besluta att Jyseleca inte är lämpligt för dig.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Jyseleca

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

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

- läkemedel för att behandla hjärtsvikt, hjärtsjukdom eller högt blodtryck (såsom diltiazem eller karvedilol)
- läkemedlet fenofibrat (används för behandling av högt kolesterol).

Graviditet, preventivmedel och amning

Graviditet

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

Preventivmedel

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Jyseleca innehåller laktos

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

3. Hur du tar Jyseleca

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

Rekommenderad dos är en 200 mg eller 100 mg tablett en gång dagligen.

Om du är 65 år eller äldre och har reumatoid artrit eller om du har njurproblem kan läkaren rekommendera en dos på en 100 mg tablett en gång dagligen. Jyseleca rekommenderas inte om du är över 75 år och har ulcerös kolit. Tala med läkare om du har allvarliga leverproblem, eftersom Jyseleca inte rekommenderas till dig.

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

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Jyseleca

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

Om du har glömt att ta Jyseleca

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

Om du slutar att ta Jyseleca

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

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

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

Övriga biverkningar

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

Vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- infektioner i näsa och hals
- yrsel
- illamående.

Blodprover kan visa:

- lågt antal vita blodkroppar (lymfocyter).

Mindre vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- karusellyrsel (vertigo)

Blodprover kan visa:

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

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella](#)

rapporteringsystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Jyseleca ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgotinib. En filmdragerad tablett innehåller 100 eller 200 mg filgotinib (som filgotinibmaleat).
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, pregelatiniserad stärkelse, kolloidal kiseldioxid, fumarsyra, magnesiumstearat
Filmdragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol, talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

QR-kod som ska ingå
www.jyseleca.eu