

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten
Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat filgotinibmaleaat, overeenkomend met 100 mg filgotinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 76 mg lactose (als monohydraat).

Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat filgotinibmaleaat, overeenkomend met 200 mg filgotinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 152 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten

Beige, capsulevormige, filmomhulde tablet van 12×7 mm, met aan de ene kant "G" en aan de andere kant "100" gegraveerd.

Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten

Beige, capsulevormige, filmomhulde tablet van 17×8 mm, met aan de ene kant "G" en aan de andere kant "200" gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Jyseleca is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant zijn voor een of meer *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Jyseleca kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (MTX).

Colitis ulcerosa

Jyseleca is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet hebben gereageerd op of die intolerant waren voor conventionele therapie of een biological.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met filgotinib moet worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van reumatoïde artritis of colitis ulcerosa.

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosering filgotinib voor volwassen patiënten is 200 mg eenmaal daags.

Voor volwassenen met een verhoogd risico op VTE, MACE en maligniteit (zie rubriek 4.4) is de aanbevolen dosering 100 mg eenmaal daags en mag deze worden verhoogd tot 200 mg eenmaal daags in het geval dat de ziekte onvoldoende onder controle is. Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

Colitis ulcerosa

Inductiebehandeling

De aanbevolen dosering is 200 mg, eenmaal daags voor inductiebehandeling.

Voor patiënten met colitis ulcerosa die tijdens de eerste 10 weken van de behandeling onvoldoende therapeutisch voordeel bereiken, kan een aanvullende inductiebehandeling van 12 weken met 200 mg filgotinib eenmaal per dag extra verlichting van symptomen geven (zie rubriek 5.1). Patiënten die na 22 behandelweken geen enkel therapeutisch voordeel vertonen, dienen met filgotinib te stoppen.

Onderhoudsbehandeling

De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal daags voor onderhoudsbehandeling.

Voor volwassenen met een hoger risico op VTE, MACE en maligniteit (zie rubriek 4.4) is de aanbevolen dosering voor onderhoudsbehandeling 100 mg eenmaal daags. In geval van opvlamming van de ziekte mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg eenmaal daags. Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

Laboratoriumcontroles en dosisinstelling of -onderbreking

Richtlijnen voor laboratoriumcontroles, dosisinstelling of -onderbreking staan vermeld in tabel 1. Wanneer een patiënt een ernstige infectie krijgt, moet de behandeling worden onderbroken tot de infectie onder controle is (zie rubriek 4.4).

Tabel 1: Laboratoriumbepalingen en richtlijnen voor monitoring

Laboratoriumbepaling	Activiteit	Richtlijn voor monitoring
Absolute neutrofielentelling (ANC)	Behandeling mag niet worden gestart of moet worden onderbroken als het ANC $< 1 \times 10^9$ cellen/l is. Behandeling kan worden hervat zodra het ANC weer boven deze waarde komt	Voordat behandeling wordt gestart en daarna overeenkomstig de routinebehandeling van de patiënt
Absolute lymfocytentelling (ALC)	Behandeling mag niet worden gestart of moet worden onderbroken als het ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l is. Behandeling kan worden hervat zodra het ALC weer boven deze waarde komt	

Laboratoriumbepaling	Activiteit	Richtlijn voor monitoring
Hemoglobine (Hb)	Behandeling mag niet worden gestart of moet worden onderbroken als Hb < 8 g/dl is. Behandeling kan worden hervat zodra Hb weer boven deze waarde komt	
Lipidenparameters	Patiënten moeten behandeld worden volgens internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie	12 weken na start van de behandeling en daarna overeenkomstig internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Reumatoïde artritis

Voor patiënten met reumatoïde artritis van 65 jaar en ouder is de aanbevolen dosering 100 mg eenmaal daags en mag deze worden verhoogd tot 200 mg eenmaal daags in het geval dat de ziekte onvoldoende onder controle is (zie rubriek 4.4). Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

Colitis ulcerosa

Voor patiënten met colitis ulcerosa van 65 jaar en ouder is de aanbevolen dosering 200 mg eenmaal daags voor inductiebehandeling en 100 mg eenmaal daags voor onderhoudsbehandeling (zie rubriek 4.4). In geval van opvlamming van de ziekte mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg eenmaal daags. Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt. Filgotinib wordt niet aanbevolen bij patiënten van 75 jaar en ouder omdat er geen gegevens over deze patiëntengroep zijn.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] \geq 60 ml/min). Een eenmaaldaagse dosis van 100 mg filgotinib wordt aanbevolen voor patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 tot < 60 ml/min). Filgotinib is niet onderzocht bij patiënten met terminale nieraandoening (CrCl < 15 ml/min) en wordt derhalve niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A of B). Filgotinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en wordt derhalve niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van filgotinib bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Jyseleca kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Er werd niet onderzocht of tabletten kunnen worden gebroken, geplet of gekauwd. Daarom wordt aanbevolen om de tabletten in hun geheel door te slikken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Actieve tuberculose (tbc) of actieve ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Filgotinib dient alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn voor patiënten:

- van 65 jaar en ouder;
- met een voorgeschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals patiënten die roken of in het verleden langdurig hebben gerookt);
- met risicofactoren voor maligniteit (bijv. huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit).

Immunosuppressieve geneesmiddelen

De combinatie van filgotinib met andere krachtige immunosuppressiva zoals ciclosporine, tacrolimus, biologicals of andere Janus-kinaseremmers (JAK-remmers) wordt niet aanbevolen, omdat een risico op additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten.

Infecties

Infecties, waaronder ernstige infecties, zijn gemeld bij patiënten die filgotinib krijgen. De frequentst gemelde ernstige infectie met filgotinib was pneumonie (zie rubriek 4.8). Onder de opportunistische infecties met filgotinib werden tbc, oesofageale candidiasis en cryptokokkose gemeld.

Voordat filgotinib wordt ingesteld, moeten de risico's en voordelen van behandeling worden overwogen bij patiënten:

- met chronische of recidiverende infectie
- die blootgesteld zijn geweest aan tbc
- met een voorgeschiedenis van een ernstige of opportunistische infectie
- die hebben verbleven of gereisd in gebieden met endemische tbc of endemische mycosen, of
- met onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infectie

Patiënten moeten tijdens en na behandeling met filgotinib nauwlettend worden gecontroleerd op het ontstaan van tekenen en symptomen van infecties. Als er tijdens behandeling met filgotinib een infectie ontstaat, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de behandeling met filgotinib tijdelijk worden onderbroken als de patiënt niet reageert op standaard antimicrobiële therapie. De behandeling met filgotinib kan worden hervat zodra de infectie onder controle is.

Omdat de incidentie van infecties bij ouderen en in diabetische populaties over het algemeen al verhoogd is, moeten ouderen en patiënten met diabetes met voorzichtigheid worden behandeld. Bij patiënten van 65 jaar en ouder dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Tuberculose

Patiënten moeten op tbc worden gescreend voordat filgotinib wordt ingesteld. Filgotinib mag niet aan patiënten met actieve tbc worden toegediend (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met latente tbc moet de standaard antimycobacteriële therapie worden gestart voordat filgotinib wordt toegediend.

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van tbc, ook patiënten met een negatieve test voor latente tbc-infectie voorafgaand aan het starten van de behandeling.

Virale reactivering

Virale reactivering, waaronder gevallen van reactivering van het herpesvirus (zoals herpes zoster), werden gemeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis bleek het risico op herpes zoster hoger te zijn bij vrouwelijke patiënten, Aziatische patiënten, patiënten ≥ 50 jaar, patiënten met een medische voorgeschiedenis van herpes zoster, patiënten met een medische voorgeschiedenis van chronische longziekte en patiënten die eenmaal per dag met filgotinib 200 mg worden behandeld. Als een patiënt herpes zoster krijgt, moet de behandeling met filgotinib tijdelijk worden onderbroken tot de episode verdwijnt.

Voorafgaand aan en tijdens behandeling met filgotinib moet screening op virale hepatitis en controle op reactivering volgens de klinische richtlijnen worden uitgevoerd. Patiënten die positief waren voor zowel antistoffen tegen hepatitis C als voor hepatitis C-virus-RNA werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Patiënten die positief waren voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen of hepatitis B-virus-DNA werden uitgesloten van klinische onderzoeken.

Maligniteit

Lymfoom en andere maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die JAK-remmers, waaronder filgotinib, krijgen. In een groot gerandomiseerd onderzoek met actieve controle naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage van maligniteiten, met name longkanker, lymfoom en niet-melanoom huidkanker (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) waargenomen met tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Bij patiënten van 65 jaar en ouder, bij patiënten die roken of langdurig gerookt hebben, of patiënten met andere risicofactoren voor maligniteit (bijv. huidige maligniteit of geschiedenis van maligniteit), dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Niet-melanoom huidkanker

NMSC's zijn gemeld bij patiënten die met filgotinib werden behandeld. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor alle patiënten, vooral voor degenen met een verhoogd risico op huidkanker.

Hematologische afwijkingen

Een ANC van $< 1 \times 10^9$ cellen/l (zie rubriek 4.8) en een ALC van $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l werden gemeld bij $\leq 1\%$ van de patiënten in de klinische onderzoeken voor reumatoïde artritis en bij $< 3\%$ van de patiënten in de klinische onderzoeken voor colitis ulcerosa. De behandeling mag niet worden gestart of moet tijdelijk worden onderbroken bij patiënten met een ANC van $< 1 \times 10^9$ cellen/l, een ALC van $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l of hemoglobine < 8 g/dl dat tijdens de routinebehandeling van de patiënt werd waargenomen (zie rubriek 4.2).

Vaccinaties

Het gebruik van levende vaccins tijdens of onmiddellijk voorafgaand aan behandeling met filgotinib wordt niet aanbevolen. Aanbevolen wordt om immunisaties, waaronder profylactische vaccinaties tegen herpes zoster, in lijn te brengen met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met filgotinib wordt ingesteld.

Lipiden

Behandeling met filgotinib ging gepaard met dosisafhankelijke stijgingen van de lipidenparameters, waaronder totaal cholesterol en gehaltes aan hogedichtheidlipoproteïne (HDL), terwijl de gehaltes aan lagedichtheidlipoproteïne (LDL) licht waren gestegen (zie rubriek 4.8). Bij het merendeel van de patiënten die tijdens gebruik van filgotinib startten met statinetherapie, keerde de LDL-cholesterol terug naar het niveau van vóór de behandeling. Het effect van deze verhogingen in lipidenparameters

op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2 voor richtlijnen voor monitoring).

Ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE)

Bij patiënten die filgotinib innamen, zijn voorvallen van MACE gemeld.

In een groot gerandomiseerd onderzoek met actieve controle naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage van ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte, waargenomen bij tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Daarom dient filgotinib bij patiënten van 65 jaar en ouder, bij patiënten die roken of langdurig gerookt hebben en patiënten met een geschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren, alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Bij patiënten die JAK-remmers, waaronder filgotinib, kregen, zijn voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE, *pulmonary embolism*) gemeld.

In een groot gerandomiseerd onderzoek met actieve controle naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een dosisafhankelijk hoger percentage van VTE, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE *pulmonary embolism*), waargenomen met tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit (zie ook rubriek 4.4 “Ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE)” en “Maligniteit”) dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Bij patiënten met andere bekende risicofactoren voor VTE dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit dient filgotinib met voorzichtigheid te worden gebruikt. Andere risicofactoren voor VTE dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit zijn onder andere eerdere VTE, patiënten die een zware operatie ondergaan, immobilisatie, gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormoonsubstitutie therapie, erfelijke coagulatieaandoening.

Patiënten dienen tijdens de behandeling met filgotinib periodiek opnieuw te worden geëvalueerd om te beoordelen of er veranderingen zijn in het risico op VTE.

Patiënten met tekenen en symptomen van VTE moeten direct geëvalueerd worden en filgotinib moet worden stopgezet bij patiënten met vermoeden van VTE, ongeacht de dosis.

Gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder

Gezien het verhoogde risico op MACE, maligniteiten, ernstige infecties en mortaliteit ongeacht de oorzaak bij patiënten van 65 jaar en ouder, zoals waargenomen in een groot gerandomiseerd onderzoek naar tofacitinib (een andere JAK-remmer), dient filgotinib bij deze patiënten alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op filgotinib

Filgotinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door carboxylesterase 2 (CES2), dat *in vitro* kan worden geremd door geneesmiddelen zoals fenofibraat, carvedilol, diltiazem of simvastatine. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

Effect van filgotinib op andere geneesmiddelen

Filgotinib is geen klinisch relevante remmer of inductor van de meeste enzymen of transporteiwitten die vaak betrokken zijn bij interacties, zoals cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen) en UDP-glucuronosyltransferasen (UGT).

In-vitro-onderzoeken geven geen uitsluitsel met betrekking tot het vermogen van filgotinib om CYP2B6 te induceren. *In-vivo*-inductie kan niet worden uitgesloten.

In-vitro-onderzoeken geven geen uitsluitsel met betrekking tot het vermogen van filgotinib om CYP1A2 te induceren of te remmen. Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om de interacties met CYP1A2-substraten te onderzoeken en derhalve is het mogelijke *in-vivo*-effect van gelijktijdige inductie en remming van CYP1A2 door filgotinib onbekend. Voorzichtigheid is geboden wanneer filgotinib gelijktijdig met CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische index worden toegediend.

In een klinisch farmacologisch onderzoek was er bij gelijktijdige toediening met filgotinib geen effect op de farmacokinetiek van het gecombineerde anticonceptiemiddel ethinylestradiol en levonorgestrel; er is dus geen dosisaanpassing van orale anticonceptiva nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na stopzetting van de behandeling met filgotinib.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgotinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Afgaande op bevindingen bij dieren kan filgotinib schadelijk zijn voor de foetus en is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of filgotinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag Jyseleca niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bij dieronderzoek werden verminderde vruchtbaarheid, verstoorde spermatogenese en histopathologische effecten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen (zie rubriek 5.3). De gegevens uit twee specifieke klinische fase 2-onderzoeken (MANTA en MANTA RAy, N = 240) ter evaluatie van de humane testiculaire veiligheid bij mannen met inflammatoire artritis en inflammatoire darmziekte toonden geen verschil tussen de behandelgroepen aan in het aandeel patiënten dat ten opzichte van baseline een afname had van 50% of meer in spermaparameters in

week 13 (gepoold primair eindpunt: filgotinib 6,7%, placebo 8,3%) en in week 26. Verder lieten de gegevens in de behandelgroepen geen relevante veranderingen zien in geslachtshormoonspiegels of een verandering in spermaparameters ten opzichte van baseline. Geheel genomen duiden deze klinische gegevens niet op aan filgotinib gerelateerde effecten op de testiculaire functie.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op effecten wat betreft vruchtbaarheid bij vrouwelijke dieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Filgotinib heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet echter worden verteld dat er tijdens behandeling met Jyseleca duizeligheid en vertigo is gemeld (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Reumatoïde artritis

De frequentst gemelde bijwerkingen zijn nausea (3,5%), infectie van de bovenste luchtwegen (IBL, 3,3%), urineweginfectie (UWI, 1,7%), duizeligheid (1,2%) en lymfopenie (1,0%).

Colitis ulcerosa

In het algemeen is het globale veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij met filgotinib behandelde patiënten met colitis ulcerosa in overeenstemming met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op klinische onderzoeken (tabel 2). De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 2: Bijwerkingen

Frequentie^a	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Vaak	Urineweginfectie (UWI) Infectie van de bovenste luchtwegen (IBL)
Soms	Herpes zoster Pneumonie Sepsis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak	Lymfopenie
Soms	Neutropenie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Soms	Hypercholesterolemie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Duizeligheid
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Soms	Vertigo
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Nausea
<i>Onderzoeken</i>	
Soms	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed

a Frequentie gebaseerd op placebogecontroleerde periode vóór rescue (week 12), gepoold uit FINCH 1 en 2 en DARWIN 1 en 2, voor patiënten met reumatoïde artritis die 200 mg filgotinib kregen. De frequenties die werden gemeld in het SELECTION-onderzoek bij patiënten met colitis ulcerosa die 200 mg filgotinib kregen, waren in het algemeen in overeenstemming met de frequenties die werden gemeld in de onderzoeken voor reumatoïde artritis.

Veranderingen in laboratoriumwaarden

Creatinine

Bij behandeling met filgotinib trad een stijging in serumcreatinine op. De gemiddelde (SD) toename ten opzichte van baseline in serumcreatinine in week 24 van de fase 3-onderzoeken (FINCH 1, 2 en 3) was 0,07 (0,12) en 0,04 (0,11) mg/dl voor respectievelijk filgotinib 200 mg en 100 mg. De gemiddelde creatinewaarden bleven binnen het normale bereik.

Lipiden

Behandeling met filgotinib werd in verband gebracht met dosisafhankelijke stijgingen van totaal cholesterol- en HDL-spiegels, terwijl de LDL-spiegels licht waren gestegen. De LDL/HDL-ratio's waren in het algemeen ongewijzigd. Veranderingen in lipiden werden waargenomen in de eerste 12 weken van behandeling met filgotinib en bleven daarna stabiel.

Serumfosfaat

Over het algemeen kwamen lichte, voorbijgaande of intermitterende en dosisafhankelijke dalingen van de serumfosfaatspiegels voor tijdens behandeling met filgotinib en deze verdwenen zonder stopzetting van de behandeling. In week 24 in de fase 3-onderzoeken (FINCH 1, 2 en 3) werden serumfosfaatwaarden van minder dan 2,2 mg/dl (de ondergrens van normaal) gemeld bij 5,3% en 3,8% van de proefpersonen die respectievelijk filgotinib 200 mg en 100 mg kregen; er werden geen waarden gemeld onder 1,0 mg/dl.

In placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling (FINCH 1 en FINCH 2) gedurende 12 weken werden serumfosfaatspiegels van minder dan 2,2 mg/dl gemeld bij 1,6%, 3,1% en 2,4% in de groepen met respectievelijk placebo, filgotinib 200 mg en filgotinib 100 mg.

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Infecties

Reumatoïde artritis

De frequentie van infecties gedurende 12 weken in placebogecontroleerde onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 en DARWIN 2) was 18,1% in de groep met filgotinib 200 mg vergeleken met 13,3% in de placebogroep. De frequentie van infecties gedurende 24 weken in het MTX-gecontroleerde FINCH 3-onderzoek in de groep met filgotinib 200 mg monotherapie en de groep met filgotinib 200 mg plus MTX was respectievelijk 25,2% en 23,1% vergeleken met 24,5% in de MTX-groep. Het totale voor blootstelling gecorrigeerde incidentiecijfer (EAIR) voor infecties van de groep met filgotinib 200 mg in alle zeven klinische fase 2- en 3-onderzoeken (2.267 patiënten) was 26,5 per 100 patiëntjaren blootstelling (PYE).

De frequentie van ernstige infecties gedurende 12 weken in placebogecontroleerde onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling was 1,0% in de groep met filgotinib 200 mg vergeleken met 0,6% in de placebogroep. De frequentie van ernstige infecties gedurende 24 weken in het MTX-gecontroleerde FINCH 3-onderzoek in de groep met filgotinib 200 mg monotherapie en de groep met filgotinib 200 mg plus MTX was respectievelijk 1,4% en 1,0% vergeleken met 1,0% in de MTX-groep. Het totale EAIR voor ernstige infecties van de groep met filgotinib 200 mg in alle zeven klinische fase 2- en 3-onderzoeken (2.267 patiënten) was 1,7 per 100 PYE. De meest voorkomende ernstige infectie was pneumonie. Het EAIR voor ernstige infecties bleef bij langdurige blootstelling stabiel.

In klinische onderzoeken voor reumatoïde artritis was er een hogere incidentie van ernstige infecties bij patiënten van 65 jaar en ouder.

De frequenties van infectieuze bijwerkingen gedurende 12 weken in placebogecontroleerde onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling voor filgotinib 200 mg, vergeleken met placebo, waren: IBL (3,3% versus 1,8%), UWI (1,7% versus 0,9%), pneumonie (0,6% versus 0,4%) en herpes zoster (0,1% versus 0,3%). De meeste voorvallen van herpes zoster betroffen een enkele dermatoom en waren niet ernstig. Het totale EAIR voor herpes zoster in alle zeven klinische fase 2- en 3-onderzoeken (2.267 en 1.647 patiënten in totaal voor respectievelijk 200 mg en 100 mg) was respectievelijk 1,6 en 1,1 per 100 PYE in de groep met 200 mg en de groep met 100 mg.

Colitis ulcerosa

De typen ernstige infecties in de klinische onderzoeken voor colitis ulcerosa waren over het algemeen vergelijkbaar met de typen infecties die werden gemeld in de klinische onderzoeken voor reumatoïde artritis in behandelgroepen met filgotinib als monotherapie.

In de twee placebogecontroleerde inductieonderzoeken was de frequentie van ernstige infecties 0,6% in de groep met 200 mg filgotinib, 1,1% in de groep met 100 mg filgotinib en 1,1% in de placebogroep. In het placebogecontroleerde onderhoudsonderzoek was de frequentie van ernstige infecties 1% in de groep met 200 mg filgotinib vergeleken met 0% in de respectieve placebogroep. In de groep met 100 mg filgotinib in het onderhoudsonderzoek was de frequentie van ernstige infecties 1,7% vergeleken met 2,2% in de respectieve placebogroep.

Opportunistische infecties (uitgezonderd tbc)

In placebogecontroleerde onderzoeken voor reumatoïde artritis met DMARD's als achtergrondbehandeling waren er gedurende 12 weken geen opportunistische infecties in de groep met filgotinib 200 mg of in de placebogroep. De frequentie van opportunistische infecties gedurende 24 weken in het MTX-gecontroleerde FINCH 3-onderzoek in de groep met filgotinib 200 mg monotherapie, de groep met filgotinib 200 mg plus MTX en de MTX-groep was respectievelijk 0, 0,2% en 0. Het totale EAIR voor opportunistische infecties van de groep met filgotinib 200 mg in alle zeven klinische fase 2- en 3-onderzoeken voor reumatoïde artritis (2.267 patiënten) was 0,1 per 100 PYE.

Nausea

Nausea was meestal van tijdelijke aard en werd gemeld tijdens de eerste 24 weken van behandeling met filgotinib.

Creatinefosfokinase

Dosisafhankelijke stijgingen in creatinefosfokinase (CPK) traden op binnen de eerste 12 weken van behandeling met filgotinib en bleven daarna stabiel. De gemiddelde (SD) toename ten opzichte van baseline in CPK in week 24 van de fase 3-onderzoeken (FINCH 1, 2 en 3) was -16 (449), 61 (260) en 33 (80) E/l voor respectievelijk placebo, filgotinib 200 mg en 100 mg.

In placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling (FINCH 1 en FINCH 2) gedurende 12 weken, werden CPK-stijgingen van $> 5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) gemeld bij 0,5%, 0,3% en 0,3% van de patiënten in de groepen met respectievelijk placebo, filgotinib 200 mg en filgotinib 100 mg. Bij de meeste stijgingen van $> 5 \times$ ULN was stopzetting van de behandeling niet nodig.

Ervaringen uit langdurige vervolgonderzoeken

Reumatoïde artritis

In het langdurige vervolgonderzoek DARWIN 3 bij patiënten die afkomstig waren uit DARWIN 1 (N = 497), kregen 238 patiënten eenmaal per dag 200 mg filgotinib voor een mediane duur van 4,4 jaar; van de patiënten die afkomstig waren uit DARWIN 2 (N = 242) kregen 234 patiënten eenmaal per dag 200 mg filgotinib voor een mediane duur van 4,4 jaar. In het langdurige vervolgonderzoek FINCH 4, kregen 1.530 patiënten eenmaal per dag 200 mg filgotinib en kregen 1.199 patiënten eenmaal per dag 100 mg filgotinib voor een mediane duur van 1,5 jaar. Het veiligheidsprofiel van filgotinib was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel in de fase 2- en fase 3-onderzoeken.

Colitis ulcerosa

In het langetermijnvervolgonderzoek (SELECTION LTE) bij patiënten die deelnamen aan het SELECTION-onderzoek kregen patiënten 200 mg filgotinib (N = 871), 100 mg filgotinib (N = 157) of placebo (N = 133) voor een mediane duur van respectievelijk 55, 36 en 32 weken. Het veiligheidsprofiel van filgotinib was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel in de SELECTION inductie- en onderhoudsonderzoeken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

<i>Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL</i>	<i>Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou</i>
--	--

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Filgotinib is in klinische onderzoeken toegediend na enkelvoudige en eenmaaldaagse toediening tot maximaal 450 mg zonder dosisbepalende toxiciteit. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij lagere doses werden gezien en er werden geen specifieke toxiciteiten geconstateerd. Farmacokinetische gegevens na een enkele dosis van 100 mg filgotinib bij gezonde proefpersonen duiden erop dat ongeveer 50% van de toegediende dosis binnen 24 uur na toediening wordt geëlimineerd en 90% van de dosis binnen 72 uur. In geval van overdosering wordt aangeraden om de patiënt te controleren op tekenen en symptomen van bijwerkingen. Behandeling van overdosering met filgotinib bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de vitale functies alsook observatie van de klinische toestand van de patiënt. Het is niet bekend of filgotinib door middel van dialyse kan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA45

Werkingsmechanisme

Filgotinib is een adenosinetriphosfaat (ATP)-competitieve en reversibele remmer van de JAK-familie. JAK's zijn intracellulaire enzymen die signalen overbrengen afkomstig van interacties van cytokine- of groeifactorreceptor op het celmembraan. JAK1 speelt een belangrijke rol bij het mediëren van inflammatoire cytokinesignalen, JAK2 bij het mediëren van myelopoëse en erytropoëse, en JAK3 speelt een cruciale rol bij immuunhomeostase en lymfopoëse. Binnen de signaaltransductieroute zorgen JAK's voor fosforylering en activering van signaaltransducers en activatoren van transcriptie (STAT's) die intracellulaire activiteit waaronder genexpressie moduleren. Filgotinib moduleert deze signaaltransductieroutes door preventie van de fosforylering en activering van STAT's. In biochemische testen remde filgotinib preferentieel de werking van JAK1 en toonde een > 5-maal hogere werkzaamheid van filgotinib voor JAK1 ten opzichte van JAK2, JAK3 en TYK2. In humane cellulaire testen remde filgotinib preferentieel de JAK1/JAK3 gemedieerde signalering downstream de heterodimere cytokinereceptoren voor interleukine (IL)-2, IL-4 en IL-15, JAK1/2-gemedieerde IL-6 signalering, en JAK1/TYK2-gemedieerde type I interferonensignalering, met functionele selectiviteit ten opzichte van cytokinereceptoren die signaleren via JAK2-paren of JAK2/TYK2. GS-829845, de primaire metaboliet van filgotinib, was bij *in-vitro*-testen ongeveer 10 keer minder actief dan filgotinib, terwijl het een vergelijkbare JAK1-preferentiële remmende werking vertoonde. In een *in-vivo*-model met ratten werd het algehele farmacodynamische effect overwegend veroorzaakt door de metaboliet.

Farmacodynamische effecten

Remming van IL-6-geïnduceerde STAT1-fosforylering

Toediening van filgotinib leidde tot een dosisafhankelijke remming van IL-6-geïnduceerde STAT1-fosforylering in volbloed van gezonde proefpersonen. Toediening van filgotinib had geen invloed op JAK2-geassocieerde GM-CSF-geïnduceerde STAT5-fosforylering.

Immunoglobulinen

Gedurende een behandeling van 24 weken met filgotinib in FINCH 1, 2 en 3 bleven de mediane en interkwartiele waarden voor IgG-, IgM- en IgA-waarden in serum grotendeels binnen de normale referentiewaarden bij patiënten met reumatoïde artritis en gedurende 58 behandelweken bij patiënten met colitis ulcerosa.

Hematologische effecten

In FINCH 1, 2 en 3 bij patiënten met reumatoïde artritis ging behandeling met filgotinib gepaard met een kleine, voorbijgaande toename van gemiddeld ALC dat bij voortzetting van de behandeling binnen de normale referentiewaarden bleef en tegen week 12 geleidelijk terugkeerde naar of rond de niveaus bij baseline. Tijdens een behandeling van 24 weken met filgotinib in FINCH 1, 2 en 3 bleven de mediane hemoglobinewaarden stabiel binnen de normale waarden. Binnen de eerste 4 weken van behandeling met filgotinib trad er een lichte daling van het mediane aantal bloedplaatjes op en die bleef daarna gedurende 24 weken stabiel. Het mediane aantal bloedplaatjes bleef binnen de normale waarden.

In SELECTION, bij patiënten met colitis ulcerosa, bleven de mediane hemoglobinewaarden gedurende 58 behandelweken stabiel bij patiënten die werden behandeld met filgotinib.

C-reactieve proteïne

Al 2 weken na het instellen van de behandeling met filgotinib werden dalingen in serum C-reactieve proteïne (CRP) waargenomen en deze bleven gedurende 24 weken behandeling behouden bij patiënten met reumatoïde artritis en gedurende 58 behandelweken bij patiënten met colitis ulcerosa.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van filgotinib eenmaal per dag werden beoordeeld in drie fase 3-onderzoeken (FINCH 1, 2 en 3). Dit waren gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische onderzoeken bij patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, gediagnosticeerd volgens de criteria van de *American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)* uit 2010.

FINCH 1 was een 52 weken durend onderzoek bij 1.755 patiënten met reumatoïde artritis die een onvoldoende respons hadden op MTX. Patiënten kregen filgotinib 200 mg eenmaal per dag, filgotinib 100 mg eenmaal per dag, adalimumab om de 2 weken of placebo, allen op een stabiele achtergrondbehandeling met MTX. Patiënten die placebo kregen, werden in week 24 opnieuw gerandomiseerd naar filgotinib 100 mg of 200 mg eenmaal per dag tot en met week 52. Het primaire eindpunt was het aandeel van de patiënten dat in week 12 een ACR20-respons bereikte.

FINCH 2 was een 24 weken durend onderzoek bij 448 patiënten met reumatoïde artritis die een onvoldoende respons hadden op bDMARD's. Patiënten kregen filgotinib 200 mg eenmaal per dag, filgotinib 100 mg eenmaal per dag of placebo, allen met een continue stabiele achtergrond dosis van conventionele synthetische DMARD('s) (csDMARD['s]: MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine of leflunomide). Het primaire eindpunt was het aandeel van de patiënten dat in week 12 een ACR20-respons bereikte.

FINCH 3 was een 52 weken durend onderzoek bij 1.249 patiënten met reumatoïde artritis die niet eerder waren behandeld met MTX. Patiënten kregen filgotinib 200 mg eenmaal per dag plus MTX eenmaal per week, filgotinib 100 mg eenmaal per dag plus MTX eenmaal per week, filgotinib 200 mg (monotherapie) eenmaal per dag of MTX (monotherapie) eenmaal per week. Het primaire eindpunt was het aandeel van de patiënten dat in week 24 een ACR20 respons bereikte.

Klinische respons

Hogere responspercentages *versus* placebo of MTX werden voor ACR20 gezien in week 2, en de responsen bleven gehandhaafd tot en met week 52.

Behandeling met filgotinib 200 mg leidde, vergeleken met placebo of MTX, tot verbeteringen op alle afzonderlijke ACR-onderdelen, waaronder het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten, algemene beoordelingen door patiënt en arts, 'Health Assessment Questionnaire Disability Index' (HAQ-DI), pijnbeoordeling en hooggevoelige CRP. In twee van de fase 3-onderzoeken (FINCH 1 en FINCH 2) werd de vergelijking (*versus* placebo) aanvullend op MTX of csDMARD('s) uitgevoerd (zie hierboven).

Lage ziekteactiviteit en remissie

In de fase 3-onderzoeken werden in week 12 en 24 door een significant groter aandeel van de patiënten die met filgotinib 200 mg plus MTX of een andere csDMARD werden behandeld een lage ziekteactiviteit en/of remissie bereikt (DAS28-CRP \leq 3,2 en DAS28-CRP $<$ 2,6), vergeleken met placebo of MTX. In FINCH 1 was filgotinib 200 mg in week 12 niet-inferieur aan adalimumab voor DAS28-CRP \leq 3,2 (tabel 3).

Tabel 3: Klinische respons in week 12, 24 en 52 in FINCH 1, 2 en 3

Behandeling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Niet eerder behandeld met MTX			
	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
Week											
ACR20 (percentage patiënten)											
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 (percentage patiënten)											
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 (percentage patiënten)											
12	26 ^{†††¶¶¶}	19 ^{†††}	14	7	22 ^{†††}	14 [†]	7	33 ^{†††}	27 ^{†††}	29 ^{†††}	13
24	36 ^{†††¶}	30 ^{†††}	30	15	32 ^{†††}	20 ^{††}	8	44 ^{†††}	40 ^{†††}	40 ^{†††}	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48 ^{†††}	40 ^{††}	45 ^{†††}	30
DAS28-CRP \leq 3,2 (percentage patiënten)											
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 (percentage patiënten)											
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, verandering t.o.v. baseline (gemiddeld)											
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: biologische DMARD; csDMARD: conventionele synthetische DMARD; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; FIL: filgotinib; IR: ontoereikende responder; mono: monotherapie; MTX: methotrexaat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX voor FINCH 3) (statistisch significant verschil na correctie voor multiplicititeit).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX voor FINCH 3) (nominale p-waarde).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ versus adalimumab voor FINCH 1 (non-inferioriteitstest, statistisch significant verschil na correctie voor multiplicititeit) (geanalyseerd voor DAS28-CRP \leq 3,2 en $<$ 2,6, alleen paarsgewijze vergelijkingen).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ versus adalimumab voor FINCH 1 (non-inferioriteitstest, nominale p-waarde) (geanalyseerd voor DAS28-CRP \leq 3,2 en $<$ 2,6, alleen paarsgewijze vergelijkingen).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ versus adalimumab voor FINCH 1 (superioriteitstest, nominale p-waarde) (geanalyseerd voor ACR20/50/70 en DAS28-CRP \leq 3,2 en $<$ 2,6, alleen paarsgewijze vergelijkingen).

Opmerking: De vergelijkingen werden uitgevoerd bovenop een stabiele achtergrondbehandeling met MTX (FINCH 1) of csDMARD('s) (FINCH 2).

Radiologische respons

Met behulp van de 'modified Total Sharp Score' (mTSS) en zijn onderdelen erosiescore en score voor gewrichtsvernauwing, werd in week 24 en 52 in FINCH 1 en FINCH 3 remming van de progressie van structurele gewrichtsschade beoordeeld.

Bij patiënten die een onvoldoende respons hadden op MTX, leidde behandeling met filgotinib plus MTX in week 24 tot statistisch significante remming van de progressie van structurele gewrichtsschade vergeleken met placebo plus MTX (tabel 4). De analyses van de erosiescore en de score voor gewrichtsvernauwing waren in overeenstemming met de totale scores.

Tabel 4: Radiologische respons in week 24 en 52 in FINCH 1 en 3

Behandeling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Niet eerder behandeld met MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Week								
'Modified Total Sharp Score' (mTSS), gemiddelde (SD) verandering t.o.v. baseline								
24	0,13 (0,94) ^{***}	0,17 (0,91) ^{***}	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71) ^{††}	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	–	0,31 (1,81) ^{†††}	0,23 (1,11) ^{††}	0,33 (1,90) ^{††}	0,81 (3,09)
Aandeel van patiënten zonder radiologische progressie^a								
24	88% ^{**}	86%	86%	81%	81% [†]	77%	83% [†]	72%
52	88%	81%	82%	–	81% ^{††}	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: onvoldoende responder; mono: monotherapie; MTX: methotrexaat; PBO: placebo.

a Geen progressie gedefinieerd als mTSS-verandering ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus placebo (statistisch significant verschil na correctie voor multipliciteit).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX voor FINCH 3) (nominale p-waarde).

Lichamelijke functioneren en gezondheidsgerelateerde uitkomsten

Behandeling met filgotinib 200 mg leidde tot een significante verbetering van het lichamenlijk functioneren, zoals gemeten door verandering ten opzichte van baseline in HAQ-DI (tabel 5).

Tabel 5: Gemiddelde verandering t.o.v. baseline in HAQ-DI in week 12, 24 en 52 in FINCH 1, 2 en 3

Behandeling	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Niet eerder behandeld met MTX			
	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
Week											
'Health Assessment Questionnaire Disability Index' (HAQ-DI)											
Score bij baseline	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: biologische DMARD; csDMARD: conventionele synthetische DMARD; DMARD: *disease-modifying antirheumatic drug*; FIL: filgotinib; IR: onvoldoende responder; mono: monotherapie; MTX: methotrexaat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (statistisch significant verschil na correctie voor multipliciteit).
† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX voor FINCH 3) (nominale p-waarde).

De uitkomsten van de gezondheidstoestand werden beoordeeld door middel van de 'Short Form health survey' (SF-36). Patiënten die met filgotinib 200 mg plus MTX of een andere csDMARD werden behandeld, lieten vergeleken met placebo plus MTX/csDMARD of MTX in week 12 en 24 een numeriek grotere verbetering zien in de totaalscore voor de lichamelijke component van SF-36 ten opzichte van baseline, alsmede in de score op de 'Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue' (FACIT-F).

Werkzaamheid op de lange termijn

In een langetermijn fase 2-, open-label vervolgonderzoek (DARWIN 3) werden continue en blijvende responsen waargenomen, waarbij ACR20/50/70-responsen aanhielden voor maximaal 3 jaar bij patiënten die filgotinib 200 mg kregen als monotherapie of samen met MTX.

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid en veiligheid van filgotinib eenmaal per dag werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd gecombineerd fase 2b/3-onderzoek (SELECTION) bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo Clinic-score 6 tot 12, subscore voor endoscopie ≥ 2 , subscore voor rectale bloeding ≥ 1 , subscore voor stoelgangfrequentie ≥ 1 en subscore voor *Physician's Global Assessment* ≥ 2). SELECTION bestond uit twee inductieonderzoeken (UC-1 en UC-2), gevolgd door een onderhoudsonderzoek (UC-3), met een totale duur van 58 weken therapie. Patiënten mochten stabiele doses van gelijktijdige therapieën voor colitis ulcerosa gebruiken, met inbegrip van orale aminosalicylaten, orale corticosteroïden (dosis equivalent aan prednison tot 30 mg/dag) en immunomodulatoren (azathioprine, 6-MP of methotrexaat).

UC-1 was een 11 weken durend inductieonderzoek bij 659 patiënten met colitis ulcerosa die niet eerder waren behandeld met een biological en met een ontoereikende respons, verlies van respons of intolerantie voor corticosteroïden of immunomodulatoren. Patiënten kregen 200 mg filgotinib eenmaal per dag (N = 245), 100 mg filgotinib eenmaal per dag (N = 277) of placebo (N = 137). Bij baseline had 56% van de patiënten een subscore voor endoscopie van 3; 24% kreeg uitsluitend orale corticosteroïden, 23% uitsluitend immunomodulatoren, 7% corticosteroïden en immunomodulatoren en 47% corticosteroïden noch immunomodulatoren.

UC-2 was een 11 weken durend inductieonderzoek bij 689 patiënten met colitis ulcerosa die eerder waren behandeld met een biological en met een ontoereikende respons, verlies van respons of intolerantie voor een tumornecrosefactorblokker (TNF-blokker) of vedolizumab. Patiënten kregen

200 mg filgotinib eenmaal per dag (N = 262), 100 mg filgotinib eenmaal per dag (N = 285) of placebo (N = 142). Bij baseline had 78% van de patiënten een subscore voor endoscopie van 3; 85% had niet gereageerd op behandeling met ten minste 1 eerdere TNF-blokker, 52% had niet gereageerd op behandeling met vedolizumab en 43% had niet gereageerd op behandeling met ten minste 1 TNF-blokker en vedolizumab; 36% kreeg uitsluitend orale corticosteroïden, 13% uitsluitend immunomodulatoren, 10% corticosteroïden en immunomodulatoren en 41% corticosteroïden noch immunomodulatoren.

Het primaire eindpunt voor UC-1 en UC-2 was het aandeel patiënten dat in week 10 klinische remissie bereikte. Klinische remissie was gedefinieerd als een MCS-subscore voor endoscopie van 0 of 1 (de subscore voor endoscopie van 0 wordt gedefinieerd als normaal of inactieve ziekte en subscore 1 wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van erytheem, verminderd vasculair patroon en geen brosheid), een subscore voor rectale bloeding van 0 (geen rectale bloeding) en ten minste één punt afname van de subscore voor stoelgangfrequentie ten opzichte van baseline om 0 of 1 te bereiken. De voornaamste secundaire eindpunten voor de werkzaamheid bestonden uit MCS-remissie, endoscopische remissie en histologische remissie in week 10.

UC-3 was een 47 weken durend onderhoudsonderzoek bij 558 patiënten met colitis ulcerosa die met filgotinib in UC-1 (N = 320) of UC-2 (N = 238) in week 10 een klinische respons of remissie bereikten. De klinische respons was gedefinieerd als een afname in MCS van ≥ 3 punten en $\geq 30\%$ afname ten opzichte van baseline, met daarnaast een afname van de subscore voor rectale bloeding van ≥ 1 punt of een absolute subscore voor rectale bloeding van 0 of 1. Patiënten werden in week 11 opnieuw gerandomiseerd naar het krijgen van hun inductiedosis filgotinib of placebo tot en met week 58. Net als in UC-1 en UC-2 mochten de patiënten stabiele doses orale aminosalicylaten of immunomodulatoren gebruiken; drie weken na opname in dit onderzoek moesten corticosteroïden echter worden afgebouwd. Het primaire eindpunt was het aandeel van de patiënten dat in week 58 een klinische remissie bereikte. De voornaamste eindpunten voor werkzaamheid waren MCS-remissie, aanhoudende klinische remissie, 6 maanden corticosteroidvrije klinische remissie, endoscopische remissie en histologische remissie in week 58.

Klinische resultaten

In de UC-1- en UC-2-onderzoeken bereikte een significant groter aandeel van de patiënten dat 200 mg filgotinib kreeg in week 10 een klinische remissie vergeleken met placebo (tabel 6). Een significant groter aandeel van de niet eerder met biologicals behandelde patiënten (UC-1) dat 200 mg filgotinib kreeg, bereikte MCS-remissie, endoscopische remissie en histologische remissie in week 10 vergeleken met placebo (tabel 6).

De werkzaamheid in de groep met 100 mg filgotinib vergeleken met placebo was in week 10 in UC-1 noch in UC-2 statistisch significant.

Tabel 6: Aandeel van de patiënten dat in week 10 van de inductieonderzoeken UC-1 en UC-2 voldeed aan de eindpunten voor werkzaamheid

Eindpunt n (%)	UC-1 Niet eerder behandeld met biological N = 659			UC-2 Eerder behandeld met biological ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandelverschil en 95%-BI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandelverschil en 95%-BI
Klinische remissie^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
Niet gereageerd op zowel TNF als vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-

Eindpunt n (%)	UC-1 Niet eerder behandeld met biological N = 659			UC-2 Eerder behandeld met biological ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandelverschil en 95%-BI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandelverschil en 95%-BI
MCS-remissie ^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%)
Endoscopische remissie ^e	30 (12,2%)	5 (3,6%)	8,6% (2,9%; 14,3%) p = 0,0047	9 (3,4%)	3 (2,1%)	1,3% (-2,5%; 5,1%)
Histologische remissie ^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%)

BI: betrouwbaarheidsinterval; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic-score.

- a Eerder behandeld met biological = patiënten die eerder een ontoereikende respons, verlies van respons of intolerantie lieten zien voor een TNF-blokker of vedolizumab.
- b Primair eindpunt. Klinische remissie was gedefinieerd als een MCS-subscore voor endoscopie van 0 of 1 (de subscore voor endoscopie van 0 wordt gedefinieerd als normaal of inactieve ziekte en subscore 1 wordt gedefinieerd als aanwezigheid van erytheem, verminderd vasculair patroon en geen brosheid), een subscore voor rectale bloeding van 0 (geen rectale bloeding) en ten minste één punt afname van de subscore voor stoelgangfrequentie ten opzichte van baseline om 0 of 1 te bereiken.
- c Subgroepanalyse gebaseerd op patiënten met een eerdere mislukte behandeling met zowel een TNF-blokker en vedolizumab.
- d MCS-remissie was gedefinieerd als MCS ≤ 2 zonder individuele subscore van > 1.
- e Endoscopische remissie was gedefinieerd als een MSC-subscore voor endoscopie van 0.
- f De histologische remissie werd beoordeeld aan de hand van histologische Geboes-scores en gedefinieerd als graad 0 van ≤ 0,3; graad 1 van ≤ 1,1; graad 2a van ≤ 2A.3; graad 2b van 2B.0; graad 3 van 3,0; graad 4 van 4,0 en graad 5 van 5,0.

Het aandeel van de patiënten in UC-1 en UC-2 dat een klinische respons bereikte, was in week 10 respectievelijk 66,5% en 53,1% voor patiënten die 200 mg filgotinib kregen, vergeleken met respectievelijk 46,7% en 17,6% voor patiënten die placebo kregen.

In het onderhoudsonderzoek (UC-3) bereikte een significant groter aandeel van de patiënten dat 200 mg filgotinib of 100 mg filgotinib kreeg in week 58 een klinische remissie vergeleken met placebo. Het aandeel van de patiënten dat klinische remissie bereikte, wordt getoond in tabel 7. Een significant groter aandeel van de patiënten dat 200 mg filgotinib kreeg, bereikte in week 58 MCS-remissie, aanhoudende klinische remissie, 6 maanden corticosteroïdvrije klinische remissie, endoscopische remissie en histologische remissie, vergeleken met placebo.

De voornaamste secundaire resultaten voor behandeling met 100 mg filgotinib vergeleken met placebo waren in week 58 niet statistisch significant.

Tabel 7: Aandeel van de patiënten dat in week 58 van onderhoudsonderzoek UC-3 voldeed aan de eindpunten voor werkzaamheid

Eindpunt n (%)	Inductie FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandelverschil en 95%-BI
Klinische remissie ^{a b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%; 35,9%) p < 0,0001
Niet eerder behandeld met biological	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Eerder behandeld met biological	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
MCS-remissie ^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%; 35,0%) p < 0,0001

Eindpunt n (%)	Inductie FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandelverschil en 95%-BI
Aanhoudende klinische remissie ^{d b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%; 20,6%) p = 0,0024
Niet eerder behandeld met biological	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Eerder behandeld met biological	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
6 maanden corticosteroïdvrije klinische remissie ^{e b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%; 33,9%) p = 0,0055
Niet eerder behandeld met biological	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Eerder behandeld met biological	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Endoscopische remissie ^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%; 17,1%) p = 0,0157
Histologische remissie ^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%; 35,2%) p < 0,0001

BI: betrouwbaarheidsinterval; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic-score.

- a Primair eindpunt. Klinische remissie was gedefinieerd als een MCS-subscore voor endoscopie van 0 of 1 (de subscore voor endoscopie van 0 wordt gedefinieerd als normaal of inactieve ziekte en de subscore van 1 wordt gedefinieerd als aanwezigheid van erytheem, verminderd vasculair patroon en geen brosheid), een subscore voor rectale bloeding van 0 (geen rectale bloeding) en ten minste één punt afname van de subscore voor stoelgangfrequentie ten opzichte van de inductie bij baseline om 0 of 1 te bereiken.
- b Subgroepanalyse gebaseerd op patiënten in UC-1 (niet eerder behandeld met biological) of UC-2 (eerder behandeld met biological, TNF-blokker en/of vedolizumab).
- c MCS-remissie was gedefinieerd als MCS \leq 2 zonder individuele subscore van > 1.
- d Aanhoudende klinische remissie was gedefinieerd als klinische remissie in zowel week 10 als week 58.
- e 6 maanden corticosteroïdvrije klinische remissie was gedefinieerd als klinische remissie in week 58 bij patiënten die bij de baseline van UC-3 corticosteroïden gebruikten en die voorafgaand aan week 58 gedurende ten minste 6 maanden geen corticosteroïden kregen.
- f Endoscopische remissie was gedefinieerd als een MCS-subscore voor endoscopie van 0.
- g Histologische remissie werd beoordeeld aan de hand van histologische Geboes-scores en gedefinieerd als graad 0 van \leq 0,3; graad 1 van \leq 1,1; graad 2a van \leq 2A.3; graad 2b van 2B.0; graad 3 van 3,0; graad 4 van 4,0 en graad 5 van 5,0.

Endoscopische respons

De endoscopische respons was gedefinieerd als een endoscopische subscore van 0 of 1. Het aandeel van de patiënten in UC-1 en UC-2 dat een endoscopische respons bereikte, was in week 10 respectievelijk 33,9% en 17,2% voor patiënten die 200 mg filgotinib kregen, vergeleken met respectievelijk 20,4% en 7,7% voor patiënten die placebo kregen. In UC-3 bereikte 40,7% van de patiënten die 200 mg filgotinib kregen in week 58 een endoscopische respons *versus* 15,3% van de patiënten die placebo kregen.

Resultaten van Health-related quality of life (HRQoL)

Patiënten die 200 mg filgotinib kregen, meldden stijgingen (verbeteringen) in de totaalscore en alle vier de domeinscores van de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ([IBDQ] darmsymptomen, systemisch functioneren, emotioneel functioneren en sociaal functioneren) in week 10 van UC-1 en UC-2 en in week 58 van UC-3.

Langetermijnvervolgonderzoek

Patiënten die in week 10 geen klinische respons of remissie in UC-1 of UC-2 bereikten, hadden de mogelijkheid om open-label 200 mg filgotinib te krijgen in het SELECTION LTE-onderzoek. Na een aanvullende behandeling van 12 weken met 200 mg filgotinib in het SELECTION LTE-onderzoek was het aandeel van de patiënten uit UC-1 en UC-2 dat gedeeltelijke MCS-remissie bereikte respectievelijk 17,1% (12/70) en 16,7% (15/90) en werd een gedeeltelijke MCS-respons bereikt door

respectievelijk 65,7% (46/70) en 62,2% (56/90). Gedeeltelijke MCS-remissie was gedefinieerd als gedeeltelijke MCS ≤ 1 en gedeeltelijke MCS-respons was gedefinieerd als een afname van ≥ 2 in gedeeltelijke MCS en een afname van ten minste 30% ten opzichte van de inductiescore bij baseline, met daarnaast een afname van ≥ 1 op de subscore voor rectale bloeding of een absolute subscore voor rectale bloeding van 0 of 1.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met filgotinib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van chronische idiopathische artritis (waaronder reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, artritis psoriatica en juveniele idiopathische artritis) en voor colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening werd filgotinib snel geabsorbeerd en de mediane piekplasmaconcentratie werd 2 tot 3 uur na meervoudige toediening waargenomen; de mediane piekplasmaconcentraties van zijn primaire metaboliet GS-829845 werden 5 uur na meervoudige toediening waargenomen. Blootstelling aan filgotinib en GS-829845 (AUC) en C_{max} waren vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met reumatoïde artritis en colitis ulcerosa. Blootstelling aan filgotinib en GS-829845 (AUC) en C_{max} zijn dosisproportioneel binnen het therapeutische dosisbereik. Steady-state-concentraties van filgotinib worden bereikt in 2 tot 3 dagen met een verwaarloosbare ophoping na eenmaaldaagse toediening. Steady-state-concentraties van GS-829845 worden bereikt in 4 dagen met ongeveer een 2-voudige ophoping na eenmaaldaagse toediening van filgotinib.

Er waren geen klinisch relevante verschillen in blootstelling wanneer filgotinib werd toegediend met een vetrijke of vetarme maaltijd vergeleken met een nuchtere staat. Filgotinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Steady-state-concentraties van filgotinib en GS-829845 zijn te vinden in tabel 8.

Tabel 8: Farmacokinetische parameters voor meervoudige doses van filgotinib en GS-829845 na orale toediening van filgotinib 200 mg met of zonder voedsel aan patiëntengroepen

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

CV: variatiecoëfficiënt.

a Uit intensieve PK-analyses van onderzoeken FINCH 1, FINCH 2 en FINCH 3 bij patiënten met reumatoïde artritis die eenmaal per dag 200 mg filgotinib kregen.

b Uit intensieve PK-analyse van het SELECTION-onderzoek bij patiënten met colitis ulcerosa die eenmaal per dag 200 mg filgotinib kregen.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distributie

De binding van filgotinib en GS-829845 aan humane plasma-eiwitten is laag (respectievelijk 55 - 59% en 39 - 44% wordt gebonden). De bloed-plasmaverhouding van filgotinib varieerde van 0,85 tot 1,1, wat aangeeft dat er geen preferentiële distributie van filgotinib en GS-829845 in bloedcellen is. Filgotinib en GS-829845 zijn substraten van het P-gp-transporteiwit.

Biotransformatie

Filgotinib wordt uitgebreid gemetaboliseerd, waarbij ongeveer 9,4% en 4,5% van een oraal toegediende dosis als ongewijzigde filgotinib wordt teruggewonnen uit respectievelijk urine en feces. Filgotinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CES2 en in mindere mate door CES1. Zowel CES2 als CES1 vormen GS-829845, een actieve circulerende metaboliet die ongeveer 10 keer minder krachtig is dan de moederverbinding. In een klinisch farmacologisch onderzoek waren filgotinib en GS-829845 verantwoordelijk voor het merendeel van de radioactiviteit die circuleerde in plasma (respectievelijk 2,9% en 92%). Er werden geen andere belangrijke metabolieten geïdentificeerd.

Aangezien zowel filgotinib als GS-829845 bijdragen aan de werkzaamheid, werd hun blootstelling gecombineerd in AUC_{eff} , een enkelvoudige parameter. AUC_{eff} is de som van de AUC van filgotinib en GS-829845, gecorrigeerd voor hun respectieve moleculaire gewichten en sterktes.

Eliminatie

Ongeveer 87% van de toegediende dosis werd in de urine geëlimineerd als filgotinib en de metabolieten daarvan, terwijl ongeveer 15% van de dosis in de feces werd geëlimineerd. GS-829845 vormde ongeveer 54% en 8,9% van de teruggewonnen dosis uit respectievelijk urine en feces. De mediane terminale halfwaardetijden van filgotinib en GS-829845 bedroegen respectievelijk ongeveer 7 uur en 19 uur.

Andere speciale patiëntengroepen

Gewicht, geslacht, ras en leeftijd

Lichaamsgewicht, geslacht, ras en leeftijd hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek (AUC) van filgotinib of GS-829845.

Ouderen

Er waren geen klinisch relevante verschillen in de gemiddelde blootstelling aan filgotinib en GS-829845 (AUC en C_{max}) tussen oudere patiënten van ≥ 65 jaar ten opzichte van volwassen patiënten van < 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van filgotinib en GS-829845 was niet beïnvloed bij proefpersonen met lichte nierfunctiestoornis ($CrCl$ 60 tot < 90 ml/min). Verhoging van blootstelling (AUC) aan filgotinib, GS-829845 en de gecombineerde AUC_{eff} (≤ 2 -voudig) werd waargenomen bij proefpersonen met matige nierfunctiestoornis ($CrCl$ 30 tot < 60 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl$ 15 tot < 30 ml/min) nam de blootstelling aan filgotinib (AUC) 2,2-voudig toe en nam de blootstelling aan GS-829845 3,5-voudig significant toe, wat leidde tot een 3-voudige toename van AUC_{eff} . De farmacokinetiek van filgotinib is niet onderzocht bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie ($CrCl < 15$ ml/min).

Leverfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling (AUC) aan filgotinib en GS-829845 afzonderlijk of hun gecombineerde blootstelling (AUC_{eff}) waargenomen bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B). De farmacokinetiek van filgotinib is niet onderzocht bij proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

Effect van filgotinib op andere geneesmiddelen

Mogelijke interacties tussen filgotinib en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 9 (toename is aangeduid met “↑”, afname met “↓” en geen verandering met “↔”; de effectloze grenzen zijn 70 - 143%, tenzij anders vermeld).

Tabel 9: Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met filgotinib¹

Geneesmiddel per therapeutisch gebied/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op geneesmiddelspiegels. Gemiddelde percentuele verandering in AUC, C_{max}	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met filgotinib
ANTI-INFECTIVA		
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine (600 mg eenmaal per dag) ² (P-gp-inductie)	Filgotinib: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C _{max} : ↓ 19% AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33%	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
Antischimmelmiddelen		
Itraconazol (200 mg enkele dosis) ³ (P-gp-remming)	Filgotinib: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21%	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
MAAGZUURREMMERS		
Famotidine (40 mg tweemaal per dag) ² (Verhoogt de pH van de maag)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
Omeprazol (40 mg eenmaal per dag) ² (Verhoogt de pH van de maag)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
HMG-CoA REDUCTASEREMMERS		
Atorvastatine (40 mg enkele dosis) ⁴ (Remming van CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatine: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hydroxy-atorvastatine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
Pravastatine (40 mg enkele dosis) ⁴ (Remming van OATP)	Pravastatine: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
Rosuvastatine (10 mg enkele dosis) ⁴ (Remming van OATP en BCRP)	Rosuvastatine: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied/mogelijk mechanisme van de interactie	Effecten op geneesmiddelspiegels. Gemiddelde percentuele verandering in AUC, C _{max}	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met filgotinib
ORALE ANTIDIABETICA		
Metformine (850 mg enkele dosis) ⁴ (Remming van OCT2, MATE1 en MATE-2K)	Metformine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
ORALE ANTICONCEPTIEMIDDELEN		
Ethinylestradiol (0,03 mg enkele dosis)/levonorgestrel (0,15 mg enkele dosis) ⁴	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam (2 mg enkele dosis) ^{4,5} (Remming van CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1-OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening.

GS-829845: primaire metabooliet van filgotinib.

- 1 Alle onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.
- 2 Onderzoek uitgevoerd met filgotinib 200 mg enkele dosis.
- 3 Onderzoek uitgevoerd met filgotinib 100 mg enkele dosis.
- 4 Onderzoek uitgevoerd met filgotinib 200 mg eenmaal per dag.
- 5 De grenzen van bio-equivalentie zijn 80 - 125% voor midazolam en 1-OH-midazolam.
- 6 Aangezien zowel filgotinib als GS-829845 bijdragen aan de werkzaamheid, werd hun blootstelling gecombineerd in AUC_{eff}, een enkelvoudige parameter. AUC_{eff} is de gecombineerde AUC van filgotinib en GS-829845, gecorrigeerd voor hun desbetreffende moleculaire gewicht en sterkte.

Potentie van filgotinib om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

In-vitro-gegevens wijzen erop dat filgotinib en GS-829845 de activiteit van het volgende niet remmen: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7 in klinisch relevante concentraties. De potentie van filgotinib om *in vivo* door CYP2B6 constitutieve androstane receptor (CAR) gemedieerd metabolisme te induceren, is onbekend. Uit de *in-vitro*-gegevens kan geen conclusie worden getrokken omtrent het vermogen van filgotinib om CYP1A2 te remmen of te induceren. *In-vivo*-gegevens toonden geen remming of inductie van door CYP3A4 gemedieerd metabolisme aan.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat filgotinib en GS-829845 geen remmers zijn van P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 of OAT4 in klinisch relevante concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie.

Het carcinogene potentieel van filgotinib werd geëvalueerd in een 6 maanden durend rasH2-onderzoek met transgene muizen en in een 2 jaar durend onderzoek met ratten. Filgotinib was niet carcinogeen bij muizen bij maximaal 150 mg/kg/dag, wat leidde tot blootstelling van ongeveer 25 en 12 keer de blootstelling bij mensen voor de eenmaaldaagse doses van respectievelijk 100 mg en 200 mg. In het 2 jaar durende onderzoek met ratten leidde de behandeling met filgotinib in de hoogste dosis van 45 mg/kg/dag (blootstelling van ongeveer 4,2 keer de blootstelling bij de mens in de dosis van 200 mg eenmaal per dag) tot een verhoogde incidentie en een verlaagde latentie van benigne Leydig-celtumoren; de klinische relevantie van deze bevinding is klein.

Filgotinib was niet mutageen of clastogeen in de bacteriële omgekeerde *in-vitro*-mutatietest, in de *in-vitro*-test voor chromosoomafwijkingen en in de *in-vivo*-micronucleustest bij ratten.

Negatieve bevindingen van degeneratie/necrose van de ameloblasten van snijtanden werden waargenomen bij ratten bij een blootstelling die 21 tot 28 keer hoger was dan de klinische blootstelling bij een dosis van 200 mg filgotinib, met een blootstellingsmarge bij het geen waargenomen bijwerkingenniveau ('*no-observed-adverse-effect-level*', NOAEL) tussen 3,5 tot 8 keer. De humane relevantie van deze tandheelkundige bevindingen wordt als laag beschouwd aangezien ameloblasten bij ratten, in tegenstelling tot bij volwassen patiënten, blijven bestaan op volwassen leeftijd voor de ondersteuning van de continue groei van snijtanden.

Verstoorde spermatogenese en histopathologische effecten op mannelijke voortplantingsorganen (testes en epididymis) werden met filgotinib waargenomen bij ratten en honden. Bij de NOAEL's bij honden (de gevoeligste soort) is de blootstellingsmarge 2,7 maal zo groot met de eenmaaldaagse dosis van 200 mg bij mensen. De ernst van de histologische effecten was dosisafhankelijk. De spermatogene en histopathologische effecten waren niet volledig reversibel bij blootstellingsmarges van ongeveer 7 tot 9 keer de blootstelling met de eenmaaldaagse dosis van 200 mg bij mensen.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werden embryoletaliteit en teratogeniteit aangetoond bij blootstellingen die vergelijkbaar waren met een eenmaaldaagse toediening van 200 mg filgotinib bij mensen. Bij alle dosisniveaus van filgotinib werden viscerale en skeletmisvormingen en/of -variëaties waargenomen.

Filgotinib werd toegediend aan drachtige ratten in doses van 25, 50 en 100 mg/kg/dag. Bij alle dosisniveaus werden dosisgerelateerde stijgingen van de incidentie van interne hydrocefalie, verwijde urineleiders en meervoudige wervelafwijkingen gezien. Bij 100 mg/kg/dag werd een verhoogd aantal vroege en late resorpties waargenomen, samen met een verminderd aantal levensvatbare foetussen. Daarnaast was het lichaamsgewicht van foetussen afgenomen.

Bij konijnen veroorzaakte filgotinib, bij een dosisniveau van 60 mg/kg/dag, viscerale misvormingen die voornamelijk voorkwamen in de longen en in het cardiovasculair systeem. Filgotinib veroorzaakte skeletmisvormingen die bij dosisniveaus van 25 en 60 mg/kg/dag de wervelkolom aantasten, voornamelijk in wervels, ribben en sternebrae. Met 10 mg filgotinib kg/dag traden ook vergroeide sternebrae op. Vertraagde skeletossificatie werd aangetoond bij 60 mg/kg/dag.

In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek met filgotinib en GS-829845 werden bij ratten geen bijwerkingen op de pre- en postnatale ontwikkeling waargenomen. Filgotinib en GS-829845 werden gedetecteerd bij zogende rattenjongen na toediening van filgotinib aan melkgevende vrouwtjesratten vanaf dag 6 van de dracht tot en met 10 dagen post partum bij dosisniveaus van 2, 5 en 15 mg/kg/dag, waarschijnlijk vanwege de aanwezigheid van filgotinib in de melk. Bij de hoogste geteste dosis was de maternale systemische blootstelling (AUC) aan filgotinib, bij de eenmaaldaagse dosis van 200 mg, bij ratten ongeveer 2 keer zo hoog als de blootstelling bij mensen; de blootstelling bij zogende jongen was minder dan 6% van de maternale blootstelling op dag 10 post partum. Vanwege de lage blootstelling van de dieren werd het pre-/postnatale ontwikkelingsonderzoek als niet doorslaggevend beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Voorgegelatineerd zetmeel
Colloïdaal siliciumdioxide
Fumaarzuur
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE), afgesloten met een kindveilige schroefdop van polypropyleen (PP), bekleed met een inductieverzegelde aluminium folielaag. Elke fles bevat een busje of zakje met droogmiddel van silicagel en een polyester spiraal.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: dozen met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten

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

Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Jyseleca in elke lidstaat wordt gelanceerd, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de bevoegde nationale instantie over de inhoud en opzet van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemediën, distributievormen en andere aspecten van het programma.

Het programma heeft tot doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (zorgverleners) en patiënten meer bewust te maken van de risico's van ernstige en opportunistische infecties,

misvormingen bij foetussen (zwangerschapsrisico), veneuze trombo-embolieën (VTE's), ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE), maligniteiten waaronder niet-melanoom huidkanker (NMSC) en de behandeling van deze risico's.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Jyseleca op de markt wordt gebracht alle zorgverleners en patiënten/verzorgers die Jyseleca naar verwachting zullen voorschrijven, verstrekken of gebruiken, toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket:

Het voorlichtingsmateriaal voor zorgverleners moet bestaan uit:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Brochure voor zorgverleners
- Patiëntenwaarschuwingskaart (PK)

De brochure voor zorgverleners dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Een algemene inleidende tekst dat de brochure voor zorgverleners belangrijke informatie bevat die het gesprek met patiënten bij het voorschrijven van filgotinib ondersteunt. De brochure geeft ook informatie over de stappen die kunnen worden genomen om het risico van de patiënt op belangrijke veiligheidsaspecten van filgotinib te verlagen.
- Tekst voor zorgverleners om patiënten te informeren over het belang van de PK
- Risico op ernstige en opportunistische infecties waaronder tuberculose (tbc) en herpes zoster
 - Informatie over het risico van infecties tijdens behandeling met filgotinib
 - Bijzonderheden over de behandeling van het risico van infectie met voorstellen voor klinische maatregelen, d.w.z. welke contra-indicaties moeten worden overwogen voordat filgotinib wordt ingesteld, screening op tbc, herpes zoster, virale hepatitis en stappen om te nemen in geval van een infectie
 - Informatie over het vermijden van het gebruik van levende, verzwakte vaccins onmiddellijk voorafgaand aan of tijdens behandeling met filgotinib
 - Informatie over passende instructies voor patiënten om dringend medische hulp in te schakelen mochten ze tekenen krijgen die duiden op een infectie
- Risico op embryoletaliteit en teratogeniteit
 - Informatie over het risico van teratogeniteit bij behandeling met filgotinib
 - Bijzonderheden over de stappen die nodig zijn om het risico van blootstelling te beperken tijdens de zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden, op basis van het volgende: filgotinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden moeten worden aangemoedigd om tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na het stoppen van de filgotinib-behandeling effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken, patiënten moet worden geadviseerd om hun zorgverleners onmiddellijk in te lichten als ze denken dat ze mogelijk zwanger zijn of als de zwangerschap is bevestigd, zorgverleners moeten actief met patiënten eventuele huidige of toekomstige plannen voor een zwangerschap bespreken
 - Tekst om patiënten die borstvoeding geven of willen geven erop te wijzen dat filgotinib niet mag worden gebruikt
- Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Adviezen over het gebruik van filgotinib bij patiënten met risicofactoren voor VTE
 - Informatie over het risico van VTE bij behandeling met filgotinib
 - Bijzonderheden over de behandeling van het risico van VTE met voorstellen voor klinische maatregelen, d.w.z. stopzetting van behandeling met filgotinib indien er klinische kenmerken van VTE optreden, periodieke herevaluatie van de risico's van patiënten op VTE's
- Vermelding van indicatie en dosering om te benadrukken bij wie filgotinib dient te worden gebruikt
- Risico op ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE)
 - Adviezen over het gebruik van filgotinib bij patiënten met risicofactoren voor MACE
 - Informatie over het risico van MACE bij behandeling met filgotinib

- Bij patiënten met een hoog risico op MACE dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn, met voorbeelden van wie een hoog risico kan hebben
- Informatie over het risico van stijging van de lipidenparameters, waaronder dosisafhankelijke stijging van totaal cholesterol en hogedichtheidlipoproteïne
- Risico op maligniteiten (waaronder niet-melanoom huidkanker (NMSC))
 - Bij patiënten met een hoog risico op maligniteit dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn, met voorbeelden van wie een hoog risico kan hebben
 - Herinnering aan de noodzaak van periodiek huidonderzoek bij patiënten.
- Voorschrijven aan ouderen (65 jaar en ouder)
 - Informatie over de behandeling van patiënten van 65 jaar en ouder met filgotinib
 - Advies over de dosis filgotinib die moet worden gebruikt bij patiënten van 65 jaar en ouder met reumatoïde artritis
 - Tekst om risico's bij deze patiënten te benadrukken
- Instructies over de toegang tot digitale informatie voor zorgverleners
- Instructies die vermelden waar bijwerkingen moeten worden gemeld

Het informatiepakket voor patiënten moet bestaan uit:

- Patiëntenbijsluiters
- Patiëntenwaarschuwingskaart (PK)

De patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Contactgegevens van de voorschrijver van filgotinib
- Tekst dat de patiënt de PK te allen tijde bij zich moet dragen en instructies om deze te tonen aan de zorgverleners die betrokken zijn bij zijn/haar zorg (d.w.z. personen die filgotinib niet voorschrijven, zorgverleners van de spoedeisende hulp, enz.)
- Informatie over de tekenen en symptomen van diepe veneuze trombose of longembolie die essentieel zijn voor de patiënt om te weten, zodat medische hulp kan worden ingeroepen
- Informatie over de tekenen en symptomen van ernstige en opportunistische infecties, waaronder herpes zoster, die essentieel zijn voor de patiënt om te weten, zodat medische hulp kan worden ingeroepen
 - Informatie om patiënten en hun zorgverleners te wijzen op het risico van immunisatie met levende vaccins tijdens behandeling met filgotinib
- Informatie over zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding
 - Een duidelijke boodschap dat filgotinib tijdens een zwangerschap niet mag worden gebruikt
 - Adviezen voor patiënten om effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens gebruik van filgotinib en gedurende ten minste 1 week nadat de behandeling met filgotinib is gestopt
 - Advies dat filgotinib niet mag worden gebruikt als er borstvoeding wordt gegeven
- Informatie over de controle van cholesterolgehalten tijdens de behandeling.
- Risico op hartziekte:
 - Beschrijving van verschijnselen/symptomen van hartziekte die de patiënt moet kennen, zodat hij/zij de hulp van zijn/haar zorgverlener kan inroepen
- Herinnering aan het risico op kanker. Met betrekking tot huidkanker een herinnering dat de patiënt zijn/haar arts op de hoogte moet brengen als hij/zij een nieuwvorming op de huid opmerkt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOSETIKET VOOR 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten
filgotinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg filgotinib (als maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

QR-code nog toe te voegen

www.jyseleca.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. **De fles zorgvuldig gesloten houden.**

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1480/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1480/002 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jyseleca 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten
filgotinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg filgotinib (als maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. **De fles zorgvuldig gesloten houden.**

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1480/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1480/002 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOSETIKET VOOR 200 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten
filgotinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg filgotinib (als maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

QR-code nog toe te voegen

www.jyseleca.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. **De fles zorgvuldig gesloten houden.**

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1480/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1480/004 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jyseleca 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 200 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten
filgotinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg filgotinib (als maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. **De fles zorgvuldig gesloten houden.**

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1480/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1480/004 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten filgotinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Jyseleca en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Jyseleca en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Jyseleca bevat de werkzame stof filgotinib. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die Januskinaseremmers worden genoemd en die helpen bij het verminderen van ontstekingen.

Reumatoïde artritis

Jyseleca wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met reumatoïde artritis, een ontstekingsziekte van de gewrichten. Het kan worden gebruikt als eerdere therapie niet goed genoeg werkte of niet werd verdragen. Jyseleca kan afzonderlijk worden gebruikt of samen met een ander geneesmiddel tegen artritis, methotrexaat.

Jyseleca vermindert ontstekingen in uw lichaam. Het helpt bij het verminderen van pijn, vermoeidheid, stijfheid en zwelling in uw gewrichten en het vertraagt schade aan het bot en kraakbeen in de gewrichten. Deze effecten kunnen u helpen uw normale dagelijkse bezigheden uit te voeren en uw kwaliteit van leven te verbeteren.

Colitis ulcerosa

Jyseleca wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met colitis ulcerosa, een ontstekingsziekte van de darm. Het kan worden gebruikt als u niet goed genoeg op een eerdere therapie reageerde of een eerdere therapie niet verdroeg. Het helpt om de tekenen en symptomen van colitis ulcerosa te beperken en uw behoefte aan steroïden te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft actieve tuberculose (tbc).**
- **U heeft een actieve ernstige infectie** (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).
- **U bent zwanger** of denkt zwanger te zijn.

→ Als een van deze omstandigheden op u van toepassing is, **neem Jyseleca dan niet in en vertel het onmiddellijk aan uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een infectie heeft** of als u vaak infecties krijgt. Vertel het uw arts als u symptomen krijgt zoals koorts, wonden, zich vermoeider voelen dan gewoonlijk of gebitsproblemen, omdat dit tekenen van een infectie kunnen zijn. Jyseleca kan het vermogen van uw lichaam verminderen om infecties te bestrijden en een bestaande infectie verergeren of de kans op een nieuwe infectie vergroten. Als u diabetes heeft of 65 jaar of ouder bent, kunt u een verhoogde kans op infecties hebben;
- **als u ooit tuberculose (tbc) heeft gehad** of in contact bent geweest met iemand die tbc had. Mogelijk moet u worden getest op tuberculose vóór en tijdens de behandeling met Jyseleca;
- **als u in het verleden een herpes zoster-infectie (gordelroos) heeft gehad**, kan dit terugkomen door Jyseleca. Vertel het uw arts als u tijdens behandeling met Jyseleca een pijnlijke huiduitslag met blaren krijgt, want dit kunnen tekenen van gordelroos zijn;
- **als u hepatitis B of C heeft gehad;**
- **als u kanker heeft of heeft gehad, als u rookt of in het verleden gerookt heeft**, omdat uw arts met u zal bespreken of Jyseleca geschikt is voor u;
- **Niet-melanoom huidkanker is waargenomen bij patiënten die Jyseleca namen.** Uw arts kan adviseren om tijdens het gebruik van Jyseleca regelmatig huidonderzoek te laten doen. Als er nieuwe huidlaesies verschijnen tijdens of na de behandeling of als bestaande laesies van uiterlijk veranderen, vertel dat dan aan uw arts;
- **als u onlangs een vaccin heeft gehad** of dit binnenkort krijgt. Bepaalde soorten vaccins (levende vaccins) worden afgeraden tijdens gebruik van Jyseleca. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u begint met Jyseleca. Mogelijk willen zij controleren of u bij bent met uw vaccinaties;
- **als u hartproblemen heeft of heeft gehad**, omdat uw arts met u zal bespreken of Jyseleca geschikt is voor u;
- **als u in het verleden bloedstolsels heeft gehad** in de aderen van uw benen (diepe veneuze trombose) of longen (longembolie) of een verhoogd risico heeft om dit te krijgen (bijvoorbeeld: als u onlangs een zware operatie heeft gehad, als u hormonale anticonceptiemiddelen/hormonale substitutietherapie gebruikt, als er een stollingsstoornis is vastgesteld bij u of uw naaste familieleden). Uw arts zal met u bespreken of Jyseleca geschikt is voor u. Vertel het uw arts als u plotseling last krijgt van kortademigheid of moeite met ademen, pijn op de borst of pijn in de bovenrug, zwelling van de benen of armen, pijn of gevoeligheid in de benen, of roodheid of verkleuring van de benen of armen, want dit kunnen tekenen zijn van bloedstolsels in de aderen.

Ouderen

Patiënten van 65 jaar en ouder kunnen een verhoogd risico hebben op infecties, een hartaanval en sommige soorten kanker. Uw arts kan beslissen dat Jyseleca niet geschikt voor u is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Jyseleca nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt voornamelijk als u geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem aantasten (zoals ciclosporine of tacrolimus).

Het is ook erg belangrijk dat u contact opneemt met uw arts of apotheker als u een van de volgende middelen neemt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van hartfalen, hart- en vaatziekte of hoge bloeddruk (zoals diltiazem of carvedilol)
- het geneesmiddel fenofibraat (gebruikt voor de behandeling van hoge cholesterol)

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Zwangerschap

Jyseleca mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden, neem dit middel dan niet in. Neem contact op met uw arts voor advies.

Anticonceptie

Zorg dat u tijdens het gebruik van Jyseleca niet zwanger wordt. U moet betrouwbare anticonceptie gebruiken terwijl u Jyseleca inneemt en gedurende minimaal 1 week nadat u de laatste dosis Jyseleca heeft ingenomen. Als u zwanger wordt terwijl u Jyseleca gebruikt, dient u met de inname van de tabletten te stoppen en onmiddellijk uw arts in te lichten.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding terwijl u Jyseleca gebruikt. Het is niet bekend of de werkzame stof terechtkomt in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Jyseleca kan duizeligheid en draaiduizeligheid (vertigo) veroorzaken. Als u zich duizelig voelt bij het gebruik van Jyseleca, mag u geen auto rijden en geen gereedschap gebruiken of machines bedienen.

Jyseleca bevat lactose

Elke Jyseleca 100 mg filmomhulde tablet bevat 76 mg lactose en elke Jyseleca 200 mg filmomhulde tablet bevat 152 mg lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet van 200 mg of 100 mg eenmaal per dag.

Als u 65 jaar of ouder bent en reumatoïde artritis heeft of als u nierproblemen heeft, kan uw arts een dosis van één tablet van 100 mg per dag adviseren. Jyseleca wordt niet aanbevolen als u ouder bent dan 75 jaar en colitis ulcerosa heeft. Neem contact op met uw arts als u ernstige leverproblemen heeft, omdat Jyseleca u niet wordt aanbevolen.

Slik uw tablet door met behulp van een glas water. Breek of plet de tablet niet en kauw er niet op voordat u deze doorslikt, want hierdoor kan de hoeveelheid van het geneesmiddel die in uw lichaam terechtkomt veranderen. Jyseleca kan met voedsel of tussen maaltijden worden ingenomen. Slik het droogmiddel niet in.

Neem Jyseleca elke dag op dezelfde tijdstip in. Hierdoor kunt u beter onthouden dat u de tabletten moet innemen.

Uw arts kan de behandeling tijdelijk of permanent stopzetten als bloedonderzoek een laag aantal witte of rode bloedcellen laat zien.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten inneemt dan u zou mogen, vertel dit dan meteen aan uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Wanneer u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als u een hele dag (24 uur) geen dosis heeft ingenomen, sla de vergeten dosis dan gewoon over en neem één dosis op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Vertel het uw arts onmiddellijk als u stopt met de inname van Jyseleca.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Praat met uw arts of roep meteen medische hulp in als u verschijnselen heeft van een ernstige infectie, zoals:

- koorts en verschijnselen van urineweginfectie (vaker plassen dan normaal, pijn of ongemak tijdens het plassen of rugpijn). Urineweginfecties komen vaak voor (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) en in een aantal gevallen kunnen deze ernstig zijn;
- longontsteking (pneumonie): de verschijnselen kunnen bestaan uit aanhoudend hoesten, koorts, kortademigheid en vermoeidheid. Dit komt soms voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers);
- gordelroos (herpes zoster): de verschijnselen kunnen bestaan uit een pijnlijke huiduitslag met blaren. Dit komt soms voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers);
- Bloedvergiftiging (sepsis): soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts als u de volgende bijwerkingen bemerkt:

Vaak

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- keel- en neusinfecties
- duizeligheid
- misselijkheid

Uit bloedonderzoek kan het volgende blijken:

- een laag aantal witte bloedcellen (lymfocyten).

Soms

(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- draaiduizeligheid (vertigo)

Uit bloedonderzoek kan het volgende blijken:

- een laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)
- stijging van een spierenzym genaamd creatinefosfokinase
- een verhoogd gehalte aan vet in het bloed (cholesterol).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem:

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

<i>Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL</i>	<i>Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou</i>
--	--

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de afdichting over de flesopening kapot is of ontbreekt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is filgotinib. Elke filmomhulde tablet bevat 100 of 200 mg filgotinib (als filgotinibmaleaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, voorgegelatineerd zetmeel, colloïdaal siliciumdioxide, fumaarzuur, magnesiumstearaat
Filmomhulling: polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Jyseleca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten zijn beige, 12 mm × 7 mm groot, capsulevormig met aan de ene kant “G” en aan de andere kant “100” gegraveerd.

Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten zijn beige, 17 mm × 8 mm groot, capsulevormig met aan de ene kant “G” en aan de andere kant “200” gegraveerd.

Jyseleca 100 mg en 200 mg zijn beschikbaar in flessen van 30 tabletten en in verpakkingen bestaande uit 3 flessen met elk 30 tabletten. Elke fles bevat een droogmiddel van silicagel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel-droogmiddel zit in een apart zakje of busje en mag niet worden ingeslikt.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Lietuva
Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

България
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Тел.: +359 2 437 4997

Luxembourg/Luxemburg
Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Česká republika
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: + 420 296 183 236

Magyarország
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Magyarországi fióktelepe
Tel.: +36 1 998 9947

Danmark
Galapagos Biopharma Denmark ApS
Tlf: 00800 7878 1345

Malta
Sobi Single Member IKE
Tel: +30 210 700 81 00

Deutschland
Galapagos Biopharma Germany GmbH
Tel: 00800 7878 1345

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

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

Ελλάδα

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 210 700 81 00

España

Galapagos Biopharma Spain, SLU.
Tel: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

Hrvatska

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: +385 1 79 00 196

Ireland

Galapagos Biopharma Ireland Ltd
Tel: 00800 7878 1345

Ísland

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Sími: T: 00800 7878 1345

Italia

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

Κύπρος

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 210 700 81 00

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

Norge

Galapagos Biopharma Norway AS
Tlf: 00800 7878 1345

Österreich

Galapagos Biopharma Austria GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o., Oddział w
Polsce
Tel.: +48 22 206 98 63

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: +34 913913580

România

Swedish Orphan Biovitrum
Tel: +40 31 229 51 96

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum Podružnica v Sloveniji
Tel: +386 1 828 0538

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +421 2 3211 1540

Suomi/Finland

Galapagos Biopharma Finland Oy
Puh/Tel: 00800 7878 1345

Sverige

Galapagos Biopharma Sweden AB
Tel: 00800 7878 1345

United Kingdom (Northern Ireland)

Galapagos Biotech Limited
Tel: 0800 072 7878

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 01/2024

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

QR-code nog toe te voegen

www.jyseleca.eu

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor filgotinib, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over vertigo uit klinisch(e) onderzoek(en), de literatuur, spontane meldingen, waaronder in de meeste gevallen een nauw tijdsverband en 9 gevallen met een positieve dechallenge, is de PRAC-rapporteur van mening dat een causaal verband tussen filgotinib en vertigo is vastgesteld. De PRAC-rapporteur heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die filgotinib bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor filgotinib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) filgotinib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.