▼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 × 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 × 10^9 cellen/l is. Behandeling kan worden hervat zodra het ALC weer boven deze waarde komt	
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] ≥ 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 × 10^9 cellen/l (zie rubriek 4.8) en een ALC van < 0,5 × 10^9 cellen/l werden gemeld bij ≤ 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 × 10^9 cellen/l, een ALC van < 0,5 × 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 hormoonsubstitutietherapie, 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 duidden niet op effecten wat betreft vruchtbaarheid bij vrouwelijke dieren.

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

Filgotinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet 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 (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabel 2: Bijwerkingen

Frequentie[a]	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Urineweginfectie (UWI) Infectie van de bovenste luchtwegen (IBL)
Soms	Herpes zoster Pneumonie Sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Lymfopenie
Soms	Neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	Hypercholesterolemie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Nausea
Onderzoeken	
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 creatininewaarden 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 × 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 × ULN was stopzetting van de behandeling niet nodig.

Ervaringen uit langdurige vervolgonderzoeken

Reumatoïde artritis
In het langdurige vervolgonderzoek DARWIN 3 kregen patiënten die afkomstig waren uit DARWIN 1 (N = 497) eenmaal per dag filgotinib voor een mediane duur van 5,3 jaar en patiënten die afkomstig waren uit DARWIN 2 (N = 242) kregen eenmaal per dag filgotinib voor een mediane duur van 5,6 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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Filgotinib is in klinische onderzoeken toegediend na enkelvoudige en eenmaaldaagse toediening tot maximaal 450 mg zonder dosisbeperkende 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, Janus-kinaseremmers (JAK-remmers), ATC-code: L04AF04

Werkingsmechanisme

Filgotinib is een adenosinetrifosfaat (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 vanJAK2, 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 achtergronddosis 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 ≤ 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 ≤ 3,2 (tabel 3).

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

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Niet eerder behandeld met MTX			
Behandeling	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX				**+ csDMARD**						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
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 ≤ 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 ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX voor FINCH 3) (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).
# p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 *versus* adalimumab voor FINCH 1 (non-inferioriteitstest, statistisch significant verschil na correctie voor multipliciteit) (geanalyseerd voor DAS28-CRP ≤ 3,2 en < 2,6, alleen paarsgewijze vergelijkingen).

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

	FINCH 1 MTX-IR				**FINCH 3 Niet eerder behandeld met MTX**			
Behandeling	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
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 lichamelijk 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

	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Niet eerder behandeld met MTX			
Behandeling	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX				**+ csDMARD**						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
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 ≤ 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).

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-Fatigue).

Werkzaamheid op de lange termijn
DARWIN 3 was een langetermijn, open-label vervolgonderzoek met patiënten die hadden deelgenomen aan een van de oorspronkelijke onderzoeken DARWIN 1 of DARWIN 2 (filgotinib versus placebo, met of zonder MTX) en die naar oordeel van de onderzoeker gebaat zouden blijven bij behandeling met filgotinib. In totaal werden 739 patiënten geïncludeerd. De gemiddelde opvolgingsduur was 5,4 jaar met een maximum van 8 jaar. Gelijktijdig gebruik van MTX op enig moment gedurende DARWIN 3 werd gemeld voor 70% van de proefpersonen.

De ACR20/50/70-responspercentages in week 396 waren 87,3%/65,4%/47,8% bij patiënten die filgotinib met of zonder MTX bleven gebruiken (N = 228/739). De percentages voor DAS28 (CRP) ≤ 3,2 lage ziekteactiviteit en DAS28 (CRP) < 2,6 klinische remissie waren 75,5% en 62,8% in week 396 bij patiënten die filgotinib met of zonder MTX bleven gebruiken (N = 196/739).

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 ≥ 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 corticosteroïdvrije 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

	UC-1 Niet eerder behandeld met biological N = 659			**UC-2 Eerder behandeld met biological [a] N = 689**		
Eindpunt n (%)	**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%)	-
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 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.
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
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 ≤ 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 ≤ 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.

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

	Reumatoïde artritis [a]		Colitis ulcerosa [b]	
Parameter Gemiddeld (%CV)	**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 filgotinib[1]

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.
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 metaboliet 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 embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werden embryolethaliteit 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 -variaties 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.

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

07/2024

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