

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jyseleca 100 mg Filmtabletten
Jyseleca 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jyseleca 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Filgotinibmaleat, entsprechend 100 mg Filgotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 100 mg Filmtablette enthält 76 mg Lactose (als Monohydrat).

Jyseleca 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Filgotinibmaleat, entsprechend 200 mg Filgotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 200 mg Filmtablette enthält 152 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Jyseleca 100 mg Filmtabletten

Beigefarbene, 12 × 7 mm große, kapselförmige Filmtablette, mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen.

Jyseleca 200 mg Filmtabletten

Beigefarbene, 17 × 8 mm große, kapselförmige Filmtablette, mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Filgotinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgotinib beträgt für erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis 200 mg einmal täglich.

Laborüberwachung und Dosisanpassung

Richtlinien für die Laborüberwachung und Dosisanpassung sind in

Tabelle 1 dargestellt. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren wird eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich empfohlen, da die klinische Erfahrung begrenzt ist.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 60 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen. Filgotinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Filgotinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgotinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jyseleca kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wurde nicht untersucht, ob die Tabletten geteilt, zerkleinert oder zerkaut

werden dürfen, und es wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunsuppressiva

Die gemeinsame Anwendung von Filgotinib mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, biologischen DMARDs oder anderen Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

Infektionen

Bei Patienten, die Filgotinib erhielten, wurden Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, berichtet. Die am häufigsten auftretende schwerwiegende Infektion, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurde, war Lungenentzündung (Pneumonie) (siehe Abschnitt 4.8). Zu den opportunistischen Infektionen, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurden, zählen TB, ösophageale Candidiasis und Kryptokokkose.

Risiken und Nutzen einer Therapie sollten vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib bei folgenden Patienten abgewogen werden:

- Patienten mit chronischer oder rezidivierender Infektion
- Patienten mit Exposition gegenüber TB

Tabelle 1: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die ANC < 1 × 10 ⁹ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ANC diesen Wert wieder übersteigt	Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die ALC < 0,5 × 10 ⁹ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ALC diesen Wert wieder übersteigt	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn der Hb-Wert < 8 g/dl ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald der Hb-Wert wieder über diesem Wert liegt.	
Lipid-Parameter	Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden	12 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie

- Patienten mit einer Anamnese einer schweren oder einer opportunistischen Infektion
- Patienten, die in Regionen mit endemischer TB oder endemischen Mykosen gelebt oder diese bereit haben; oder
- Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sein können.

Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Filgotinib engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden. Wenn sich während der Behandlung mit Filgotinib eine Infektion entwickelt, ist der Patient engmaschig zu überwachen, und die Behandlung mit Filgotinib sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Patient auf eine antimikrobielle Standardtherapie nicht anspricht. Die Behandlung mit Filgotinib kann wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion unter Kontrolle ist.

Da schwere Infektionen häufiger bei älteren Personen ab 75 Jahren auftreten, ist bei der Behandlung dieser Population Vorsicht geboten.

Tuberkulose

Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib sollten Patienten auf TB untersucht werden. Filgotinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit latenter TB ist vor der Gabe von Filgotinib eine antimykobakterielle Standardtherapie einzuleiten.

Patienten sollten auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von TB untersucht werden, einschließlich Patienten, deren Testergebnis auf eine latente TB-Infektion vor Beginn der Behandlung negativ war.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient Herpes zoster entwickelt, sollte die Behandlung mit Filgotinib vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Filgotinib sollten eine Untersuchung auf virale Hepatitis und die Überwachung auf eine Reaktivierung gemäß klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten, die sowohl auf Hepatitis-C-Antikörper als auch Hepatitis-C-Virus-RNA positiv getestet wurden, waren von klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA, waren von klinischen Studien ausgeschlossen.

Maligne Erkrankungen

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Die klinischen Daten sind unzureichend um ein potenzielles Auftreten maligner Erkrankungen nach Exposition mit Filgotinib zu beurteilen. Langzeitevaluierungen zur Sicherheit laufen noch.

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Filgotinib beobachtet. Eine sorg-

fältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist vor Beginn einer Behandlung mit Filgotinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung, bei der es sich nicht um einen erfolgreich behandelten nicht-melanozytären Hauttumor (non-melanoma skin cancer, NMSC) handelt, oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen eine Fortsetzung der Behandlung mit Filgotinib erwogen wird, vorzunehmen.

Nicht-melanozytärer Hauttumor

Bei Patienten, die mit Filgotinib behandelt wurden, wurden Fälle von NMSCs berichtet. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs wird eine regelmäßige Hautuntersuchung empfohlen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden eine verringerte Fertilität, eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

Hämatologische Anomalien

ANC < 1×10^9 Zellen/l (siehe Abschnitt 4.8) und ALC < $0,5 \times 10^9$ Zellen/l wurden in klinischen Studien bei $\leq 1\%$ der Patienten berichtet. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC < 1×10^9 Zellen/l, ALC < $0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder Hämoglobin < 8 g/dl festgestellt wurde, sollte eine Therapie nicht eingeleitet oder sollte diese vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Impfungen

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung oder unmittelbar vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, den Impfstatus vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen zu überprüfen und aufzufrischen.

Lipide

Die Behandlung mit Filgotinib war dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipid-Parameter, einschließlich der Gesamtcholesterin- und High-Density-Lipoprotein-Spiegel (HDL-Spiegel) verbunden, während die Low-Density-Lipoprotein-Spiegel (LDL-Spiegel) leicht erhöht waren (siehe Abschnitt 4.8). Die LDL-Cholesterinwerte gingen bei der Mehrheit der Patienten, die unter Filgotinib mit einer Statin-Therapie begonnen hatten, wieder auf das Niveau vor Beginn der Behandlung zurück. Die Auswirkung dieser Erhöhungen der Lipid-Werte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht (zur Überwachung, siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Risikofaktoren der Patienten

(z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) sollten als Teil ihrer Routinebehandlung unter Kontrolle gehalten werden.

Venöse Thromboembolie

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Filgotinib, erhielten, wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet. JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE, wie höheres Alter, Adipositas oder TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, sowie bei Patienten mit längerer Immobilität, mit Vorsicht angewendet werden. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Filgotinib beendet, die Patienten sollten unverzüglich untersucht und entsprechend behandelt werden.

Lactosegehalt

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Filgotinib

Filgotinib wird hauptsächlich durch Carboxylesterase 2 (CES2) metabolisiert, welche *in vitro* durch Arzneimittel wie Fenofibrat, Carvedilol, Diltiazem oder Simvastatin gehemmt werden kann. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Auswirkungen von Filgotinib auf andere Arzneimittel

Filgotinib ist kein klinisch relevanter Inhibitor oder Induktor der meisten Enzyme oder Transporter, die häufig an Wechselwirkungen beteiligt sind, wie z. B. Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme) und UDP-Glucuronyltransferasen (UGT).

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Induktion von CYP2B6 durch Filgotinib nicht eindeutig. Eine *In-vivo*-Induktion kann nicht ausgeschlossen werden.

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Induktion oder Inhibition von CYP1A2 durch Filgotinib nicht eindeutig. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit CYP1A2-Substraten durchgeführt und daher ist die potenzielle *In-vivo*-Wirkung der gleichzeitigen Induktion und Inhibition von CYP1A2 durch Filgotinib nicht bekannt. Bei gemeinsamer Anwendung von Filgotinib und CYP1A2-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite ist Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Inhibition von P-gp oder BCRP durch den primären Metaboliten von Filgotinib, GS-829845, nicht eindeutig. Eine *In-vivo*-Inhibition dieser Transporter kann nicht ausgeschlossen werden, und bei einer gemeinsamen Anwendung von Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Digoxin) mit Filgotinib ist Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Filgotinib und sein primärer Metabo-



lit GS-829845 Inhibitoren von OATP1B1 und OATP1B3 sind. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit OATP1B1- und OATP1B3-Substraten durchgeführt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine gemeinsame Anwendung von Filgotinib mit OATP1B1- oder OATP1B3-Substraten möglicherweise die Exposition gegenüber diesen erhöht und damit das Risiko unerwünschter Ereignisse. Die gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen OATP1B1- oder OATP1B3-Substraten (z. B. Valsartan, Statine) wird daher nicht empfohlen.

In einer klinischen pharmakologischen Studie wurde keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik des kombinierten Verhütungsmittels Ethinylestradiol und Levonorgestrel bei gleichzeitiger Anwendung mit Filgotinib festgestellt; eine Dosisanpassung von oralen Verhütungsmitteln ist daher nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und nach Beendigung der Behandlung mit Filgotinib für mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Filgotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf tierexperimentellen Studien kann sich Filgotinib schädlich auf die Gesundheit des Fetus auswirken und ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene / Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Jyseleca nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden eine verringerte Fertilität, eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die mögliche Auswirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser möglichen Auswirkungen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filgotinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch

darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Jyseleca über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (3,5 %), Infektion der oberen Atemwege (URTI, 3,3 %), Infektion des Harntrakts (UTI, 1,7 %) und Schwindelgefühl (1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf klinischen Studien (Tabelle 2). Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Veränderungen der Laborwerte

Kreatinin

Unter Behandlung mit Filgotinib stieg das Serumkreatinin an. In Woche 24 der Phase-3-Studien (FINCH 1, 2 und 3) betrug der mittlere Anstieg (SA) des Serumkreatinins im Vergleich zum Ausgangswert 0,07 (0,12) und 0,04 (0,11) mg/dl für Filgotinib 200 mg bzw. 100 mg. Die mittleren Kreatininwerte blieben innerhalb des Normbereichs.

Lipide

Die Behandlung mit Filgotinib war mit dosisabhängigen Anstiegen der Gesamtcholesterin und HDL-Spiegel assoziiert, während die LDL-Spiegel leicht erhöht waren. Die LDL/HDL Quotienten blieben weitgehend unverändert. Die Änderungen der Lipidparameter wurden in den ersten 12 Wochen der Behandlung mit Filgotinib beobachtet und blieben danach stabil.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In placebokontrollierten Studien mit einer Basistherapie von DMARDs (FINCH 1,

FINCH 2, DARWIN 1 und DARWIN 2) betrug die Infektionsrate über 12 Wochen in der Filgotinib-200-mg-Gruppe 18,1 % versus 13,3 % in der Placebo-Gruppe. In der MTX-kontrollierten FINCH 3-Studie betrug die Infektionsrate über 24 Wochen in der Filgotinib-200-mg-Monotherapie- und der Filgotinib-200-mg-plus-MTX-Gruppe 25,2 % bzw. 23,1 % versus 24,5 % in der MTX-Gruppe. Die gesamte expositionsadjustierte Inzidenzrate (EAIR) von Infektionen betrug unter Filgotinib 200 mg in allen sieben klinischen Phase-2- und -3-Studien (2.267 Patienten) 26,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre (PYE).

In placebokontrollierten Studien mit einer Basistherapie von DMARDs betrug die Inzidenz schwerwiegender Infektionen über 12 Wochen unter Filgotinib 200 mg 1,0 % versus 0,6 % gegenüber Placebo. In der MTX-kontrollierten Studie FINCH 3 betrug die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion über 24 Wochen in der Filgotinib-200-mg-Monotherapie- und der Filgotinib-200-mg-plus-MTX-Gruppe 1,4 % bzw. 1,0 % versus 1,0 % in der MTX-Gruppe. Die gesamte EAIR von schwerwiegenden Infektionen für die Filgotinib-200-mg-Gruppe in allen sieben klinischen Phase-2- und -3-Studien (2.267 Patienten) betrug 1,7 pro 100 PYE. Die am häufigsten auftretende schwerwiegende Infektion war Lungenentzündung (Pneumonie). Die EAIR von schwerwiegenden Infektionen blieb unter einer Langzeit-Exposition stabil.

Bei Patienten ab 75 Jahren traten häufiger schwerwiegende Infektionen auf, allerdings liegen nur begrenzte Daten vor.

In placebokontrollierten Studien mit einer Basistherapie von DMARDs betrug die Inzidenz von infektiösen Arzneimittelnebenwirkungen über 12 Wochen unter Filgotinib 200 mg versus Placebo: URTI (3,3 % versus 1,8 %), UTI (1,7 % versus 0,9 %), Pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) und Herpes zoster (0,1 % versus 0,3 %). Die Mehrzahl der Herpes-zoster-Inzidenzen betraf ein einziges Dermatom und war nicht schwerwiegend.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Häufigkeit ^a	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Infektion des Harntrakts (UTI) Infektion der oberen Atemwege (URTI)
Gelegentlich	Herpes zoster Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hypercholesterinämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit
Untersuchungen	
Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

a Die Häufigkeit basiert auf gepoolten Daten der placebokontrollierten Pre-Rescue-Phase (Woche 12), der FINCH 1- und 2-, und DARWIN 1- und 2-Studien von Patienten, die 200 mg Filgotinib erhielten.

Opportunistische Infektionen (außer TB)

In placebokontrollierten Studien mit einer Basistherapie von DMARDs traten über 12 Wochen unter Filgotinib 200 mg oder Placebo keine opportunistischen Infektionen auf. In der MTX-kontrollierten Studie FINCH 3 betrug die Inzidenz von opportunistischen Infektionen über 24 Wochen 0, 0,2 % und 0 in der Filgotinib-200-mg-Monotherapie-, der Filgotinib-200-mg-plus-MTX- bzw. der MTX-Gruppe. Die gesamte EAIR opportunistischer Infektionen für die Filgotinib-200-mg-Gruppe in allen sieben klinischen Phase-2- und -3-Studien (2.267 Patienten) betrug 0,1 pro 100 PYE.

Übelkeit

Übelkeit war im Allgemeinen vorübergehend und wurde in den ersten 24 Wochen der Gabe von Filgotinib berichtet.

Kreatinphosphokinase

Dosisabhängige Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK) traten in den ersten 12 Wochen der Behandlung mit Filgotinib auf und blieben danach stabil. In Woche 24 der Phase-3-Studien (FINCH 1, 2 und 3) betrug der mittlere (SA) Anstieg der CPK im Vergleich zum Ausgangswert -16 (449), 61 (260) und 33 (80) U/l für Placebo, Filgotinib 200 mg bzw. 100 mg.

In placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer DMARD Basistherapie (FINCH 1 und FINCH 2) über 12 Wochen wurden CPK-Erhöhungen > 5 x Obergrenze des Normbereichs (ULN) bei 0,5 %, 0,3 % und 0,3 % Patienten in der Placebo-, der Filgotinib-200-mg- bzw. der Filgotinib-100-mg-Gruppe berichtet. Die meisten Anstiege > 5 x ULN erforderten kein Absetzen der Behandlung.

Erfahrungen aus Langzeit-Fortsetzungsstudien

In der Langzeit-Fortsetzungsstudie DARWIN 3, erhielten 238 von den Patienten, die an DARWIN 1 teilnahmen (N = 497), Filgotinib 200 mg einmal täglich mit einer medianen Dauer von 4,4 Jahren; 234 von den Patienten, die an DARWIN 2 teilnahmen (N = 242), erhielten Filgotinib 200 mg einmal täglich mit einer medianen Dauer von 4,4 Jahren. Das Sicherheitsprofil von Filgotinib war mit dem aus den Phase-2- und Phase-3-Studien vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Filgotinib wurde in klinischen Studien nach einer Einzeldosis oder einmal täglichen Gabe von bis zu 450 mg ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Unerwünschte

Ereignisse waren vergleichbar mit denen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten identifiziert. Pharmakokinetische Daten für eine Einzeldosis von 100 mg Filgotinib an gesunden Probanden zeigen, dass ungefähr 50 % der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden und 90 % der Dosis innerhalb von 72 Stunden eliminiert werden. Es wird empfohlen, Patienten im Falle einer Überdosierung auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung einer Überdosierung mit Filgotinib besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen wie der Überwachung der Vitalzeichen sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib mithilfe einer Dialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA45

Wirkmechanismus

Filgotinib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver und reversibler Inhibitor der JAK-Familie. JAKs sind intrazelluläre Enzyme, die Signale, ausgelöst durch die Bindung von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren, an die jeweiligen Rezeptoren auf der Zellmembran, weiterleiten. JAK1 ist wichtig für die Signalübertragung inflammatorischer Zytokine, JAK2 ist wichtig für die Regulation von Myelopoese und Erythropoese und JAK3 übt entscheidende Funktionen bei der Immunhomöostase und der Lymphopoese aus. In der Signalkaskade phosphorylieren und aktivieren JAKs Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (signal transducers and activators of transcription, STATs), welche die intrazelluläre Aktivität, einschließlich der Genexpression, modulieren. Filgotinib moduliert diese Signalkaskade, indem es die Phosphorylierung und die Aktivierung von STATs hemmt. In biochemischen Assays hemmte Filgotinib bevorzugt die Aktivität von JAK1 und zeigte eine > 5-fach höhere Potenz für JAK1 gegenüber JAK2, JAK3 und TYK2. In Assays mit humanen Zellen inhibierte Filgotinib bevorzugt die JAK1-/JAK3-vermittelte Signalkaskade, im Vergleich zu Zytokinrezeptoren, deren Signaltransduktion über Paare von JAK2 oder JAK2/TYK2 vermittelt werden. Der JAK1-/JAK3-Signalweg wird durch die heterodimeren Zytokinrezeptoren für Interleukin (IL)-2, IL-4 und IL-15, JAK1-/2-vermitteltes IL-6 und JAK1-/TYK2-vermittelte Typ-1-Interferone aktiviert. GS-829845, der primäre Metabolit von Filgotinib, war in *In-vitro*-Assays circa 10-fach weniger effektiv als Filgotinib, zeigte aber eine ähnliche bevorzugte Hemmung von JAK1. In einem *In-vivo*-Modell mit Ratten wurde die pharmakodynamische Wirkung insgesamt vorrangig vom Metaboliten gesteuert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hemmung der IL-6-induzierten STAT1-Phosphorylierung

Die Anwendung von Filgotinib führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der IL-6-indu-

zierten STAT1-Phosphorylierung im Gesamtblut von gesunden Probanden. Die Anwendung von Filgotinib hatte keine Auswirkung auf die JAK2-assoziierte GM-CSF-induzierte STAT5-Phosphorylierung.

Immunglobuline

In den FINCH 1, 2 und 3 Studien blieben die medianen und die interquartilen Abweichungen für die IgG-, IgM- und IgA-Werte im Serum während der 24-wöchigen Behandlung mit Filgotinib weitgehend innerhalb der normalen Referenzbereiche.

Hämatologische Auswirkungen

Die Behandlung mit Filgotinib war mit einer geringen, vorübergehenden Erhöhung der mittleren ALC-Werte assoziiert, die innerhalb der normaler Referenzbereiche blieb und bei fortgesetzter Behandlung bis Woche 12 allmählich auf oder nahezu auf die Ausgangswerte zurückging. In FINCH 1, 2 und 3 blieben die medianen Hämoglobinwerte während der 24-wöchigen Behandlung mit Filgotinib stabil innerhalb des Normbereichs. Eine leichte Abnahme der medianen Thrombozytenzahl trat innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung mit Filgotinib auf und blieb danach über 24 Wochen stabil. Die mediane Thrombozytenzahl blieb innerhalb des Normbereichs.

C-reaktives Protein

Bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Filgotinib wurde eine Abnahme des C-reaktiven Protein-(CRP)-Spiegels im Serum beobachtet, die über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum anhielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib einmal täglich wurde in drei Phase-3-Studien (FINCH 1, 2 und 3) beurteilt. Dabei handelte es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) / der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2010 diagnostiziert wurden.

FINCH 1 war eine 52-wöchige Studie, in der 1.755 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurden, die unzureichend auf MTX angesprochen hatten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer stabilen Basistherapie mit MTX einmal täglich Filgotinib 200 mg, einmal täglich Filgotinib 100 mg, alle 2 Wochen Adalimumab, oder einmal täglich Placebo. In Woche 24 wurden die Patienten, die Placebo erhielten, erneut zu Filgotinib 100 mg oder 200 mg einmal täglich mit stabiler MTX Basistherapie bis Woche 52 randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 12 erreicht hatten.

FINCH 2 war eine 24-wöchige Studie, in der 448 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurden, die unzureichend auf bDMARDs angesprochen hatten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer stabilen Basistherapie mit konventionellen synthetischen DMARD(s) (csDMARD[s]; MTX, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin oder Leflunomid) einmal täglich Filgotinib 200 mg, einmal täglich Filgotinib 100 mg oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der Anteil der



Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 12 erreicht hatten.

FINCH 3 war eine 52-wöchige Studie, in der 1.249 MTX-naive Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurden. Die Patienten erhielten Filgotinib 200 mg einmal täglich plus MTX einmal wöchentlich, Filgotinib 100 mg einmal täglich plus MTX einmal wöchentlich, oder Filgotinib 200 mg (Monotherapie) einmal täglich oder MTX (Monotherapie) einmal wöchentlich. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 24 erreicht hatten.

Klinisches Ansprechen

In allen Phase 3 Studien wurden in Woche 2 höhere ACR20-Ansprechraten im Vergleich zu Placebo oder MTX erreicht und das Ansprechen wurde bis Woche 52 aufrechterhalten.

Die Behandlung mit Filgotinib 200 mg führte bei den einzelnen ACR-Komponenten im

Vergleich zur Placebo- oder MTX-Behandlung zu Verbesserungen, einschließlich der Anzahl an druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (tender und swollen joint count, TJC und SJC), der allgemeinen Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PGA) und den Arzt (PhGA), des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), der Schmerzbeurteilung und des High-Sensitivity-CRP (HS-CRP). In zwei der Phase 3-Studien (FINCH 1 und FINCH 2) wurde der Vergleich (mit Placebo) zusätzlich zu einer Basistherapie mit MTX oder csDMARD(s) durchgeführt (siehe oben).

Niedrige Krankheitsaktivität und Remission

In allen Phase-3-Studien erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Filgotinib 200 mg plus MTX oder einem anderen csDMARD behandelten Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität und/oder Remission (DAS28-CRP ≤ 3,2 und DAS28-CRP < 2,6)

in den Wochen 12 und 24 im Vergleich zu Patienten mit Placebo- oder MTX-Behandlung. In FINCH 1 war Filgotinib 200 mg gegenüber Adalimumab in Woche 12 hinsichtlich des DAS28-CRP ≤ 3,2 nicht unterlegen (Tabelle 3).

Radiologisches Ansprechen

Die Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschädigung wurde anhand des modifizierten Total-Sharp-Scores (mTSS) und dessen Komponenten, dem Erosions-score und dem Score für Gelenkspaltverengung in den Wochen 24 und 52 in den Studien FINCH 1 und FINCH 3 beurteilt.

Bei Patienten, die unzureichend auf MTX ansprachen, führte die Behandlung mit Filgotinib plus MTX in Woche 24 zu einer statistisch signifikanten Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschädigung im Vergleich zu Placebo plus MTX (Tabelle 4). Die Analysen des Erosions-

Tabelle 3: Klinisches Ansprechen in den Wochen 12, 24 und 52 in FINCH 1, 2 und 3

Behandlung	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naiv			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg Mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Woche											
ACR20 (Prozentanteil der Patienten)											
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 (Prozentanteil der Patienten)											
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 (Prozentanteil der Patienten)											
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 (Prozentanteil der Patienten)											
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 (Prozentanteil der Patienten)											
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, Mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert											
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: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FIL: Filgotinib; IR: inadäquater Responder; Mono: Monotherapie; MTX: Methotrexat; PBO: Placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (statistisch signifikante Differenz mit Korrektur für multiples Testen).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (nominaler p-Wert).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 versus Adalimumab für FINCH 1 (Nicht-Unterlegenheitstest, statistisch signifikant mit Korrektur für multiples Testen) (analysiert für DAS28-CRP ≤ 3,2 und < 2,6, nur paarweise Vergleiche).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 versus Adalimumab für FINCH 1 (Nicht-Unterlegenheitstest, nominaler p-Wert) (analysiert für DAS28-CRP ≤ 3,2 und < 2,6, nur paarweise Vergleiche).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 versus Adalimumab für FINCH 1 (Überlegenheitstest, nominaler p-Wert) (analysiert für ACR20/50/70 und DAS28-CRP ≤ 3,2 und < 2,6, nur paarweise Vergleiche).

Anmerkung: Vergleiche wurden zusätzlich zu einer stabilen Basistherapie mit MTX (FINCH 1) oder csDMARD(s) (FINCH 2) durchgeführt.

scores und des Scores für und Gelenkspaltverschmälerung waren konsistent mit den Gesamtscores.

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Die Behandlung mit Filgotinib 200 mg führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen anhand des HAQ-DI im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 5).

Gesundheitsbezogene Ergebnisse wurden anhand des Short-Form-36 Gesundheitsfragebogens (Short Form Health Survey, SF-36) erfasst. Die Gruppe der mit Filgotinib 200 mg plus MTX oder einem anderen csDMARD behandelten Patienten zeigte im Vergleich zur Placebo plus MTX/csDMARD oder MTX Gruppe in den Wochen 12 und 24 eine numerisch größere Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (Physical Component Summary Score, SF-36) und der Müdigkeit (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)) gegenüber dem Ausgangswert.

Langzeit-Wirksamkeit

In einer offenen Phase 2-Langzeitfortsetzungsstudie (DARWIN 3) wurde ein anhaltendes und dauerhaftes Ansprechen beobachtet, wobei das ACR20/50/70-Ansprechen bei Patienten, die Filgotinib 200 mg als Monotherapie oder mit MTX Basistherapie erhielten, bis zu 3 Jahre aufrechterhalten wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Filgotinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von chronischer idiopathischer Arthritis (einschließlich rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew, psoriasischer Arthritis und juveniler idiopathischer Arthritis) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wurde Filgotinib schnell resorbiert und seine mediane maximale Plasmakonzentration wurde 2 bis 3 Stunden nach Dosierung bei Mehrfachdosierung erreicht; die medianen maximalen Plasmakonzentrationen seines primären Metaboliten GS-829845 wurden 5 Stunden nach Dosierung bei Mehrfachdosierung beobachtet. Die Filgotinib- und GS-829845-Expositionen (AUC) sowie C_{max} waren bei gesunden erwachsenen Probanden und Patienten mit rheumatoider Arthritis ähnlich. Die Filgotinib- und GS-829845-Expositionen (AUC) sowie C_{max} sind im therapeutischen Dosisbereich proportional. Steady State-Konzentrationen von Filgotinib werden innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht, wobei es nach einmal täglicher Anwendung zu einer vernachlässigbaren Akkumulation kommt. Steady State-Konzentrationen von GS-829845 werden innerhalb von 4 Tagen erreicht, mit einer circa zweifachen Akkumulation nach einer einmal täglichen Filgotinib Dosis.

Tabelle 4: Radiologisches Ansprechen in den Wochen 24 und 52 in FINCH 1 und 3

Behandlung	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naiv			
	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
Woche								
Modifizierter Total Sharp Score (mTSS), mittlere (SD) Änderung im Vergleich zum Ausgangswert								
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)
Anteil der Patienten ohne radiologische Progression^a								
24	88 %**	86 %	86 %	81 %	81 %†	77 %	83 %†	72 %
52	88 %	81 %	82 %	-	81 %††	76 %	77 %	71 %

ADA: Adalimumab; FIL: Filgotinib; IR: inadäquater Responder; Mono: Monotherapie; MTX: Methotrexat; PBO: Placebo.

a Keine Progression definiert als mTSS-Änderung ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus Placebo (statistisch signifikante Differenz mit Korrektur für multiples Testen).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (nominaler p-Wert).

Tabelle 5: Mittlere Änderung des HAQ-DI in Wochen 12, 24 und 52 in FINCH 1, 2 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert

Behandlung	Mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naiv			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		
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Woche											
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)											
Ausgangswert	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: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FIL: Filgotinib; IR: inadäquater Responder; Mono: Monotherapie; MTX: Methotrexat; PBO: Placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus Placebo (statistisch signifikante Differenz mit Korrektur für multiples Testen).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus Placebo (versus MTX für FINCH 3) (nominaler p-Wert).

Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Exposition, wenn Filgotinib mit fettreicher oder fettarmer Nahrung im Vergleich zum nüchternen Zustand verabreicht wird. Filgotinib kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Die pharmakokinetischen Parameter der Mehrfachdosierungen von Filgotinib und GS-829845 sind in Tabelle 6 dargestellt.

Verteilung

Die Bindung von Filgotinib und GS-829845 an humane Plasmaproteine ist gering (zu 55–59 % bzw. 39–44 % gebunden). Das Blut-Plasma-Verhältnis von Filgotinib variierte zwischen 0,85 und 1,1, was auf keine bevorzugte Verteilung von Filgotinib und GS-829845 in die Blutzellen hinweist. Filgotinib und GS-829845 sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp.

Biotransformation

Filgotinib wird umfangreich metabolisiert, und es wurden etwa 9,4 % und 4,5 % einer oral verabreichten Dosis als unverändertes Filgotinib im Urin bzw. im Stuhl nachgewiesen. Filgotinib wird primär von CES2 und in geringerem Maße von CES1 metabolisiert. Sowohl CES2 als auch CES1 bilden GS-829845, einen aktiven zirkulierenden Metaboliten, der circa 10-mal weniger potent ist als die Ausgangssubstanz. In einer Studie zur klinischen Pharmakologie entfiel auf Filgotinib und GS-829845 der Großteil der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität (2,9 % bzw. 92 %). Es wurden keine weiteren wesentlichen Metaboliten identifiziert.

Da sowohl Filgotinib als auch GS-829845 zur Wirksamkeit beitragen, wurden deren Expositionen in einem Parameter zusammengefasst, AUC_{eff} . AUC_{eff} ist die Summe des AUC von Filgotinib und GS-829845 mit Korrekturen bezüglich des jeweiligen Molekulargewichts und der Potenzen.

Elimination

Circa 87 % der verabreichten Dosis wurden über den Urin als Filgotinib und dessen Metaboliten ausgeschieden und ca. 15 % der Dosis wurden im Stuhl ausgeschieden. Auf GS-829845 entfielen etwa 54 % der im Urin bzw. 8,9 % der im Stuhl nachgewiesenen Dosis. Die mittleren terminalen Halbwertszeiten von Filgotinib und GS-829845 betragen etwa 7 bzw. 19 Stunden.

Andere besondere Patientengruppen

Gewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter

Körpergewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter hatten keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik (AUC) von Filgotinib oder GS-829845.

Ältere Patienten

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei den mittleren Filgotinib- und GS-829845-Expositionen (AUC und C_{max}) zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und erwachsenen Patienten im Alter von < 65 Jahren beobachtet.

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Filgotinib und GS-829845 war bei Probanden mit leichten Nierenfunktionsstörungen (CrCl 60 bis < 90 ml/min) unverändert. Eine Erhöhung

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter von Filgotinib und GS-829845 bei Mehrfachdosierungen nach oraler Anwendung von Filgotinib 200 mg unabhängig von Mahlzeiten bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis

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

CV: Variationskoeffizient.

a Umfangreiche PK-Analysen der Studien FINCH 1, FINCH 2 und FINCH 3 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die einmal täglich 200 mg Filgotinib erhielten.

b N = 37

c N = 33

der Exposition mit Filgotinib-, GS-829845 und kombinierter AUC_{eff} (≤ 2 -fach) wurde bei Probanden mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 30 bis < 60 ml/min) beobachtet. Bei Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15 bis < 30 ml/min) erhöhte sich die Filgotinib-Exposition (AUC) um das 2,2-Fache und die GS-829845-Expositionen waren signifikant um das 3,5-Fache erhöht, was zu einem 3-fachen Anstieg der AUC_{eff} führte. Die Pharmakokinetik von Filgotinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Expositionen (AUC) von Filgotinib bzw. GS-829845 einzeln oder der kombinierten Exposition (AUC_{eff}) beobachtet. Die Pharmakokinetik von Filgotinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht.

Wirkung von Filgotinib auf andere Arzneimittel

Potenzielle Wechselwirkungen zwischen Filgotinib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in nachstehender Tabelle 7 aufgelistet (Erhöhung ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, und keine Veränderung als „↔“; No-Effect-Grenzen sind 70–143 % soweit nicht anders angegeben).

Potenzielle Auswirkungen von Filgotinib auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten zeigen, dass Filgotinib und GS-829845 in klinisch relevanten Konzentrationen die Aktivität der folgenden Moleküle nicht hemmen: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. Das Potenzial von Filgotinib, *in vivo* einen CYP2B6-konstitutiven Androstanrezeptor(CAR)-vermittelten Metabolismus zu induzieren, ist unbekannt. Aus den *In-vitro*-Daten lassen sich keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der potenziellen Inhibition oder Induktion von CYP1A2 durch Filgotinib ziehen. *In-vivo*-Daten zeigten keine Inhibition oder Induktion eines CYP3A4-vermittelten Metabolismus.

In-vitro-Studien zeigen, dass Filgotinib und GS-829845 in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren von OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 oder OAT4 sind. *In-vitro*-Daten zeigen, dass Filgotinib und GS-829845 das Potenzial zum Inhibieren von OATP1B1,

OATP1B3, OCT2, MATE1 (nur Filgotinib) und MATE-2K haben. Während *In-vitro*-Studien nahelegen, dass Filgotinib kein Inhibitor von P-gp oder BCRP ist, sind die Ergebnisse für GS-829845 nicht eindeutig, und eine *In-vivo*-Inhibition von P-gp oder BCRP durch GS-829845 kann nicht ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das karzinogene Potenzial von Filgotinib wurde in einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen und in einer 2-jährigen Studie an Ratten untersucht. Bei Mäusen war Filgotinib bis zu einer Dosis von 150 mg/kg/Tag nicht karzinogen, was etwa dem 25-fachen und 12-fachen der Exposition im Menschen bei einmal täglichen Dosierungen von 100 mg bzw. 200 mg entspricht. In der 2-jährigen Studie an Ratten führte die Behandlung mit Filgotinib zu einem Anstieg der Inzidenz und einer Abnahme der Latenz gutartiger Leydig Zelltumoren bei der Höchstdosis von 45 mg/kg/Tag (Exposition von circa dem 4,2-fachen der Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 200 mg einmal täglich); die klinische Relevanz dieses Befundes ist gering.

Filgotinib war im *In-vitro*-Rückmutationstest an Bakterien, im *In-vitro*-Test zu Chromosomenaberrationen und im *In-vivo*-Mikronukleus-Assay mit Ratten weder mutagen noch klastogen.

Nebenwirkungen in Form einer Degeneration/Nekrose der Schneidezahn-Ameloblasten wurden bei Ratten bei Expositionen beobachtet, die dem 21- bis 28-fachen der klinischen Exposition bei der 200-mg-Filgotinib-Dosis entsprechen, wobei die Exposition bei der Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) in einem Bereich von 3,5- bis 8-Fachen lag. Diesen dentalen Befunden wird nur eine geringe Relevanz für den Menschen zugeschrieben, da die Ameloblasten bei Ratten, anders als bei erwachsenen Patienten, bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben, um ein lebenslanges, kontinuierliches Wachstum der Schneidezähne zu unterstützen.

Bei Ratten und Hunden wurden mit Filgotinib eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane (Hoden

Tabelle 7: Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen¹ mit Filgotinib

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten / Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelspiegel. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Filgotinib
ANTIINFEKTIVA		
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin (600 mg einmal täglich) ² (P-gp-Induktion)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
Antimykotika		
Itraconazol (200 mg Einzeldosis) ³ (P-gp-Hemmung)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
MAGENSÄURE REDUZIERENDE ARZNEIMITTEL		
Famotidin (40 mg zweimal täglich) ² (Erhöht Magen-pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
Omeprazol (40 mg einmal täglich) ² (Erhöht Magen-pH)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg Einzeldosis) ⁴ (Hemmung von OCT2, MATE1 und MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol (0,03 mg Einzeldosis) / Levonorgestrel (0,15 mg Einzeldosis) ⁴	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.
SEDATIVA / HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg Einzeldosis) ^{4,5} (Hemmung von CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Es ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung erforderlich.

GS-829845: primärer Metabolit von Filgotinib.

- Alle Studien zu Wechselwirkungen wurden mit gesunden Freiwilligen durchgeführt.
- Die Studie wurde mit einer Einzeldosis Filgotinib 200 mg durchgeführt.
- Die Studie wurde mit einer Einzeldosis Filgotinib 100 mg durchgeführt.
- Die Studie wurde mit einer Dosis Filgotinib 200 mg einmal täglich durchgeführt.
- Bioäquivalenzgrenzen sind 80 – 125 % für Midazolam und 1'OH-Midazolam.
- Da sowohl Filgotinib als auch GS-829845 zur Wirksamkeit beitragen, wurden deren Expositionen in einem einzigen Parameter zusammengefasst, AUC_{eff}. AUC_{eff} ist die kombinierte AUC von Filgotinib und GS-829845 mit Anpassungen bezüglich des jeweiligen Molekulargewichts und der Potenzen.

und Nebenhoden) beobachtet. Die Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) bei Hunden (der empfindlichsten Spezies), war 2,7-fach höher als die entsprechende Äquivalenzdosis (200 mg) beim Menschen. Der Schweregrad der histologischen Auswirkungen war dosisabhängig. Die spermatogenen und histopathologischen Auswirkungen waren bei geringeren Expositionen in Tierversuchen nicht vollständig reversibel und nicht reversibel bei circa 7- bis 9-fachen Äquivalenzdosen der entsprechenden 200 mg einmal täglich Dosierung beim Menschen.

Studien zur embryo-fötalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen ergaben Embryoletalität und Teratogenität bei Dosierungen, die mit 200 mg Filgotinib einmal täglich beim Menschen vergleichbar sind. Viszerale und skeletale Fehlbildungen und/oder Variationen wurden bei allen Dosisstufen von Filgotinib beobachtet.

Filgotinib wurde trächtigen Ratten in Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg/Tag verabreicht. Bei allen Dosierungen wurde dosisabhängig ein erhöhtes Auftreten von Hydrozephalus internus, Ureterdilatation und von multiplen vertebrealen Anomalien beobachtet. Bei 100 mg/kg/Tag wurde eine erhöhte Anzahl von Früh- und Spätresorptionen zusammen mit einer verringerten Anzahl lebensfähiger Föten festgestellt. Darüber hinaus war das fetale Körpergewicht verringert.

Bei Kaninchen verursachte Filgotinib in einer Dosierung von 60 mg/kg/Tag viszerale Fehlbildungen hauptsächlich in der Lunge und dem kardiovaskulären System. Filgotinib führte zu skeletalen Fehlbildungen der Wirbelsäulen-Region, hauptsächlich an den Wirbeln, den Rippen und den Sternebrae, bei Dosierungen von 25 und 60 mg/kg/Tag. Bei 10 mg/kg/Tag Filgotinib wurden auch verwachsene Sternebrae beobachtet. Bei 60 mg/kg/Tag wurde eine verzögerte Skelettossifikation nachgewiesen.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie mit Filgotinib und GS-829845 an Ratten wurden keine Auswirkungen diesbezüglich festgestellt. Filgotinib und GS-829845 wurden nach Verabreichung von Filgotinib an laktierende Rattenweibchen ab Trächtigkeitstag 6 bis 10 Tage nach der Geburt bei Dosierungen von 2, 5 und 15 mg/kg/Tag in den gesäugten Rattenjungtieren nachgewiesen, was wahrscheinlich auf das Vorhandensein von Filgotinib in der Milch zurückzuführen ist. Bei der höchsten getesteten Dosis war die maternale systemische Exposition (AUC) gegenüber Filgotinib bei Ratten circa das 2-fache der Exposition beim Menschen bei der Dosis von 200 mg einmal täglich; die Expositionen der gesäugten Jungtieren waren weniger als 6 % des Werts der maternalen Exposition an Tag 10 nach der Geburt. Aufgrund der geringen Exposition der Tiere wurde die Studie zur prä-/postnatalen Entwicklung als nicht aussagekräftig erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Fumarsäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titanoxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen (PP), mit induktionsversiegelter Aluminiumfolienauskleidung. Jede Flasche enthält entweder einen Behälter oder einen Beutel, mit Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

Umkartons, die 1 Flasche mit 30 Filmtabletten enthalten und Umkartons, die 90 (3 Flaschen zu 30) Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Jyseleca 100 mg Filmtabletten

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

Jyseleca 200 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt