

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jyseleca 100 mg филмирани таблетки

Jyseleca 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Jyseleca 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа филготиниб малеат, еквивалентен на 100 mg филготиниб (filgotinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка 100 mg филмирана таблетка съдържа 76 mg лактоза (като монохидрат).

Jyseleca 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа филготиниб малеат, еквивалентен на 200 mg филготиниб (filgotinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка 200 mg филмирана таблетка съдържа 152 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Jyseleca 100 mg филмирани таблетки

Бежови, 12 × 7 mm, с формата на капсула филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „G“ от едната страна и „100“ от другата.

Jyseleca 200 mg филмирани таблетки

Бежови, 17 × 8 mm, с формата на капсула филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „G“ от едната страна и „200“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Jyseleca е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към едно или повече

модифициращи болестта антиревматични лекарства (МБАРЛ). Jyseleca може да се използва като монотерапия или в комбинация с метотрексат (МТХ).

Улцерозен колит

Jyseleca е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор, загубили отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологично средство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с филготиниб трябва да се започне от лекар с опит в лечението на ревматоиден артрит или улцерозен колит.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза филготиниб при възрастни пациенти е 200 mg веднъж дневно. При възрастни с риск от VTE, МАСЕ или риск от злокачествени заболявания (вж. точка 4.4) препоръчителната доза е 100 mg веднъж дневно и може да бъде повишена до 200 mg веднъж дневно в случай на недостатъчен контрол на заболяването. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза при дългосрочно лечение.

Улцерозен колит

Индукционно лечение

Препоръчителната доза за индукционно лечение е 200 mg веднъж дневно.

При пациентите с улцерозен колит, при които не се наблюдава терапевтична полза по време на първоначалните 10 седмици лечение, 12 допълнителни седмици индукционно лечение с филготиниб 200 mg веднъж дневно може да предостави допълнително облекчение на симптомите (вж. точка 5.1). Пациентите, при които не се наблюдава терапевтична полза след 22 седмици лечение, трябва да прекратят филготиниб.

Поддържащо лечение

Препоръчителната доза за поддържащо лечение е 200 mg веднъж дневно. При възрастни с повишен риск от VTE, МАСЕ или риск от злокачествени заболявания (вж. точка 4.4) препоръчителната доза за поддържащо лечение е 100 mg веднъж дневно. В случай на обостряне на заболяването дозата може да бъде повишена до 200 mg веднъж дневно. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза при дългосрочно лечение.

Лабораторно наблюдение и започване или прекъсване на приема

Ръководство за лабораторно наблюдение и започване или прекъсване на приема е предоставено в таблица 1. Лечението трябва да се прекъсне, ако пациентът развие тежка инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна (вж. точка 4.4).

Таблица 1: Ръководство за лабораторни изследвания и наблюдение

Лабораторно изследване	Действие	Ръководство за наблюдение
Абсолютен брой на неутрофилите (ANC)	Лечението не трябва да се започва или трябва да се прекъсне, ако ANC е $< 1 \times 10^9$ клетки/l. Лечението може да се започне отново, след като ANC се възстанови над тази стойност	Преди започване на лечението и след това в съответствие с рутинните грижи за пациента
Абсолютен брой на лимфоцитите (ALC)	Лечението не трябва да се започва или трябва да се прекъсне, ако ALC е $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l. Лечението може да се започне отново, след като ALC се възстанови над тази стойност	
Хемоглобин (Hb)	Лечението не трябва да се започва или трябва да се прекъсне, ако Hb е < 8 g/dl. Лечението може да се започне отново, след като Hb се възстанови над тази стойност	
Липидни показатели	Пациентите трябва да бъдат лекувани в съответствие с международните клинични указания за хиперлипидемия	12 седмици след започване на лечението и след това в съответствие с международните клинични указания за хиперлипидемия

Специални популации

Старческа възраст

Ревматоиден артрит

При пациенти с ревматоиден артрит на възраст 65 години и по-възрастни препоръчителната доза е 100 mg веднъж дневно и може да бъде повишена до 200 mg веднъж дневно в случай на недостатъчен контрол на заболяването (вж. точка 4.4). Трябва да се използва най-ниската ефективна доза при дългосрочно лечение.

Улцерозен колит

При пациенти с улцерозен колит на възраст 65 години и по-възрастни препоръчителната доза е 200 mg веднъж дневно за индукционно лечение и 100 mg веднъж дневно за поддържащо лечение (вж. точка 4.4). В случай на обостряне на заболяването дозата може да бъде повишена до 200 mg веднъж дневно. За дългосрочно лечение трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Филготиниб не се препоръчва при пациенти на възраст на и над 75 години, тъй като липсват данни в тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] ≥ 60 ml/min). Препоръчва се доза 100 mg филготиниб веднъж дневно при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl от 15 до < 60 ml/min). Филготиниб не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (CrCl < 15 ml/min) и поради това не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B). Филготиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) и поради това не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на филготиниб при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Juselesa може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2) Не е проучено дали таблетките могат да се разделят, разчупват или дъвчат и се препоръчва таблетките да се гълтат цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТБ) или активни сериозни инфекции (вж. точка 4.4).

Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Филготиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти:

- на възраст 65 години и по-възрастни;
- с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване)

Имуносупресивни лекарствени продукти

Не се препоръчва комбинация на филготиниб с други мощни имуносупресори, като циклоспорин, такролимус, биологични средства), или други инхибитори на Janus киназите (JAK), тъй като не може да се изключи риск от адитивна имуносупресия.

Инфекции

Получени са съобщения за инфекции, включително сериозни инфекции, при пациентите, получаващи филготиниб. Най-честата сериозна инфекция, съобщена при приема на филготиниб, е пневмония (вж. точка 4.8). От опортюнистичните инфекции при филготиниб се съобщава за ТБ, езофагеална кандидоза и криптококоза.

Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението преди започване приема на филготиниб при пациенти:

- с хронична или повтаряща се инфекция
- с експозиция на ТБ
- с анамнеза за тежка или опортюнистична инфекция
- живели или пътували в области с ендемична ТБ или ендемични микози, или
- с подлежащи заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за развитие на признаци и симптоми на инфекции по време на и след лечение с филготиниб. При развитие на инфекция по време на лечение с филготиниб пациентите трябва да се наблюдават внимателно и лечението с филготиниб трябва да се прекъсне временно, ако при пациента не се наблюдава отговор към стандартната антимикробна терапия. Лечението с филготиниб може да се възобнови след овладяване на инфекцията.

Тъй като честотата на инфекции в популациите на пациенти в старческа възраст и пациентите с диабет като цяло е по-висока, трябва да се обръща особено внимание при лечение на

пациентите в старческа възраст и пациентите с диабет. При пациенти на възраст 65 години и по-възрастни филготиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 4.2).

Туберкулоза

Трябва да се извършва скрининг за ТБ преди започване на филготиниб. Филготиниб не трябва да се прилага при пациенти с активна ТБ (вж. точка 4.3). При пациентите с латентна ТБ трябва да се започне стандартна антимикуробна терапия преди започване на филготиниб.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ТБ, включително пациентите, при които е получен отрицателен резултат от тест за латентна ТБ инфекция преди започване на лечението.

Вирусна реактивация

Наблюдавана е вирусна реактивация, включително случаи на реактивация на херпес вирус (напр. херпес зостер), в клинични проучвания (вж. точка 4.8). В клинични проучвания при ревматоиден артрит изглежда, че рискът от херпес зостер е по-висок при жени, при пациенти от азиатски произход, пациенти на възраст ≥ 50 години, пациенти с анамнеза за херпес зостер, пациенти с анамнеза за хронична белодробна болест и пациенти, лекувани с филготиниб 200 mg веднъж дневно. Ако пациентът развие херпес зостер, лечението с филготиниб трябва да се прекрати временно до отзвучаване на епизода.

Преди започване и по време на лечение с филготиниб трябва да се извърши скрининг за вирусен хепатит и наблюдение за реактивация в съответствие с клиничните указания. Пациентите с положителен резултат за антитела срещу хепатит С и РНК на вируса на хепатит С са изключени от клинични проучвания. Пациентите с положителен резултат за повърхностен антиген на хепатит В или ДНК на вируса на хепатит В са изключени от клинични проучвания.

Злокачествено заболяване

Съобщава се за лимфом и други злокачествени заболявания при пациенти, получаващи инхибитори на JAK, включително филготиниб. В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество, проучване с тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 години и по-възрастни с най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдавана повишена честота на злокачествени заболявания, по-конкретно рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (НМРК) при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

При пациенти на възраст на 65 години и по-възрастни, пациенти, които са настоящи или дългогодишни бивши пушачи, или имат други рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за такова), филготиниб трябва да се използва само при липса на други подходящи алтернативи за лечение.

Немеланомен рак на кожата

Съобщава се за НМРК при пациенти, лекувани с филготиниб. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи при всички пациенти, особено при тези с повишен риск от рак на кожата.

Хематологични отклонения

ANC $< 1 \times 10^9$ клетки/l (вж. точка 4.8) и ALC $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l са съобщени при $\leq 1\%$ от пациентите в клинични проучвания при ревматоиден артрит и при $< 3\%$ от пациентите в клинични проучвания при улцерозен колит. Лечението не трябва да се започва или трябва временно да се прекъсне при пациенти с ANC $< 1 \times 10^9$ клетки/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l или хемоглобин < 8 g/dl, наблюдавани по време на рутинни грижи за пациента (вж. точка 4.2).

Ваксинации

Не се препоръчва използването на живи ваксини по време на или непосредствено преди лечението с филготиниб. Препоръчва се прилагане на всички необходими имунизации, включително профилактични ваксинации срещу херпес зостер, в съответствие с актуалните указания за имунизация преди започване на лечение с филготиниб.

Липиди

Лечението с филготиниб се свързва със зависимости от дозата повишения на липидните показатели, включително нивата на общ холестерол и липопротеини с висока плътност (HDL), докато нивата на липопротеини с ниска плътност (LDL) са леко повишени (вж. точка 4.8). LDL холестеролът се връща на нивата преди лечението при повечето пациенти, които са започнали терапия със статини, докато приемат филготиниб. Ефектите на повишенията на тези липидни параметри върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност не са определени (вж. точка 4.2 за ръководство относно наблюдението).

Риск от големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)

Наблюдавани са MACE при пациенти, приемащи филготиниб.

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество, проучване с тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 години и по-възрастни с най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, се наблюдава по-висока честота на големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE), дефиниран като сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда (МИ) и нелетален инсулт, при тофацитиниб в сравнение с инхибиторите на TNF.

Затова при пациенти на възраст на 65 години и по-възрастни, пациенти, които са дългогодишни бивши или настоящи пушачи, и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, филготиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Венозна тромбоемболия (VTE)

Съобщава се за събития на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при пациенти, получаващи JAK инхибитори, включително филготиниб.

В голямо, рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване с тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 години и по-възрастни с най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавана зависима от дозата повишена честота на VTE, включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

При пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови или злокачествени заболявания (вж. също точка 4.4 „Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)“ и „Злокачествено заболяване“) филготиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти с известни рискови фактори за VTE, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, филготиниб трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за VTE, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, включват предишно събитие на VTE, пациенти, подложени на голяма операция, обездвижване, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонална заместителна терапия, наследствено нарушение на коагулацията.

Трябва да се извършва периодична преоценка на пациентите по време на лечение с филготиниб с цел установяване на промени по отношение на риска от VTE.

Своевременно оценявайте пациентите с признаци и симптоми на ВТЕ и прекратете филготиниб при пациентите с подозирана ВТЕ, независимо от дозата.

Употреба при пациенти на възраст на 65 години и по-възрастни

С оглед на рисковите фактори за МАСЕ, злокачествени заболявания, сериозни инфекции и смърт по всякаква причина при пациенти на възраст на 65 години и по-възрастни, както е наблюдавано в голямо, рандомизирано проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK), филготиниб трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Съдържание на лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху филготиниб

Филготиниб се метаболизира основно от карбоксилестераза 2 (carboxylesterase 2, CES2), която може да се инхибира *in vitro* от лекарствени продукти като фенофибрат, карведилол, дилтиазем или симвастатин. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

Ефект на филготиниб върху други лекарствени продукти

Филготиниб не е клинично значим инхибитор или индуктор на повечето ензими или транспортери, които често участват във взаимодействия, като цитохром P450 (CYP) ензими и UDP-глюкуронилтрансферази (UGT).

От *in vitro* проучванията не са получени убедителни данни относно потенциала на филготиниб да индуцира CYP2B6. Не може да се изключи *in vivo* индукция.

От *in vitro* проучванията не са получени убедителни данни относно потенциала на филготиниб да индуцира или инхибира CYP1A2. Не са провеждани клинични проучвания за изследване на взаимодействията с CYP1A2 субстрати и следователно потенциалът за *in vivo* ефект на едновременното индуциране и инхибиране на CYP1A2 от филготиниб не е известен. Препоръчва се особено внимание при едновременно приложение на филготиниб с CYP1A2 субстрати с тесен терапевтичен индекс.

В клинично фармакологично проучване няма ефект върху фармакокинетиката на комбинираните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел при едновременно приложение с филготиниб; следователно не се изисква корекция на дозата на пероралните контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на най-малко 1 седмица след спиране на лечението с филготиниб.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филготиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Въз основа на находките при животни филготиниб може да предизвика увреждане на плода и поради това е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали филготиниб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата на естествено хранене. Поради това Jyseleca не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

В проучванията при животни са наблюдавани намален фертилитет, нарушена сперматогенеза и хистопатологични ефекти върху мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3). Данните от две специални клинични проучвания фаза 2 (MANTA и MANTA RAy, n = 240) за оценка на безопасността за тестисите при мъже с възпалителни артритни заболявания и възпалителни чревни заболявания не откриват разлика между групите на лечение по отношение на дела на пациентите, които са имали 50%-но или по-голямо понижаване спрямо изходното ниво на параметрите на семенната течност към седмица 13 (обобщена първична крайна точка: филготиниб 6,7%, плацебо 8,3%) и към седмица 26. Освен това данните не показват значими промени в нивата на половите хормони или промяна спрямо изходното ниво на параметрите на семенната течност в групите на лечение. Като цяло тези клинични данни не предполагат свързани с филготиниб ефекти върху функцията на тестисите.

Проучванията при животни не показват ефекти по отношение на фертилитета при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филготиниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за замаяност по време на лечение с Jyseleca (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Ревматоиден артрит

Най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене (3,5%), инфекция на горните дихателни пътища (ИГДП, 3,3%), инфекция на пикочните пътища (ИПП, 1,7%), замаяност (1,2%) и лимфопения (1,0%).

Улцерозен колит

Като цяло, общият профил на безопасност, наблюдаван при пациенти с улцерозен колит, лекувани с филготиниб, обикновено съответства на профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с ревматоиден артрит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции по-долу са базирани на клинични проучвания (таблица 2). Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите се определят както следва: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Таблица 2: Нежелани реакции

Честота ^a	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	

Честота ^a	Нежелана реакция
Чести	Инфекция на пикочните пътища (ИПП) Инфекция на горните дихателни пътища (ИГДП)
Нечести	Херпес зостер Пневмония Сепсис
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Чести	Лимфопения
Нечести	Неутропения
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Нечести	Хиперхолестеролемия
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	Замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	Гадене
<i>Изследвания</i>	
Нечести	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта

^a Честотата е базирана на плацебо-контролирания период преди спасително лечение (седмица 12), сборно за FINCH 1 и 2, както и DARWIN 1 и 2, за пациентите с ревматоиден артрит, които получават филготиниб 200 mg. Честотите, съобщени в проучването SELECTION при пациенти с улцерозен колит, получавали филготиниб 200 mg, като цяло съответстват на тези, съобщени в проучвания при ревматоиден артрит.

Промени в лабораторни показатели

Креатинин

При лечение с филготиниб се наблюдава повишение на серумния креатинин. На седмица 24 в проучванията фаза 3 (FINCH 1, 2 и 3), средното (SD) повишение от изходното ниво на серумния креатинин е 0,07 (0,12) и 0,04 (0,11) mg/dl за филготиниб съответно 200 mg и 100 mg. Средните стойности на креатинина остават в референтните граници.

Липиди

Лечението с филготиниб се свързва със зависимости от дозата повишения на нивата на общ холестерол и HDL, докато нивата на LDL са леко повишени. Съотношенията LDL/HDL по принцип са непроменени. Промените на липидите са наблюдавани в рамките на първите 12 седмици от лечението с филготиниб и остават постоянни след това.

Серумен фосфат

По време на лечение с филготиниб възникват обикновено леки, преходни или периодични и дозозависими понижения на нивата на серумен фосфат, които отзвучават без прекратяване на лечението. В седмица 24 в проучвания фаза 3 (FINCH 1, 2 и 3) се съобщава за нива на серумен фосфат под 2,2 mg/dl (долната граница на нормата) при 5,3% и 3,8% от участниците, получаващи съответно филготиниб 200 mg и 100 mg, няма съобщения за стойности под 1,0 mg/dl.

В плацебо-контролирани проучвания фаза 3 с фоново лечение с МБАРЛ (FINCH 1 и FINCH 2) за период от 12 седмици се съобщава за нива на серумен фосфат под 2,2 mg/dl при 1,6%, 3,1% и 2,4% в групите съответно на плацебо, филготиниб 200 mg и филготиниб 100 mg.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Ревматоиден артрит

В плацебо-контролирани проучвания с фоново лечение с МБАРЛ (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 и DARWIN 2), честотата на инфекция през 12-те седмици в групата на филготиниб 200 mg е 18,1% в сравнение с 13,3% в групата на плацебо. В контролираното с МТХ проучване FINCH 3 честотата на инфекция през 24-те седмици в групата на монотерапия с филготиниб

200 mg и тази на филготиниб 200 mg плюс МТХ е съответно 25,2% и 23,1% в сравнение с 24,5% в групата на МТХ. Общата коригирана според експозицията честота (exposure-adjusted incidence rate, EAIR) на инфекции за групата на филготиниб 200 mg във всичките седем клинични проучвания фаза 2 и 3 (2 267 пациенти) е 26,5 на 100 пациентогодини експозиция (ПГЕ).

В плацебо-контролирани проучвания с фоново лечение с МБАРЛ честотите на сериозна инфекция през 12-те седмици в групата на филготиниб 200 mg е 1,0% в сравнение с 0,6% в групата на плацебо. В контролираното с МТХ проучване FINCH 3 честотата на сериозна инфекция през 24-те седмици в групата на монотерапия с филготиниб 200 mg и тази на филготиниб 200 mg плюс МТХ е съответно 1,4% и 1,0% в сравнение с 1,0% в групата на МТХ. Общата EAIR на инфекции за групата на филготиниб 200 mg във всичките седем клинични проучвания фаза 2 и 3 (2 267 пациенти) е 1,7 на 100 ПГЕ. Най-честата сериозна инфекция е пневмония. EAIR на сериозните инфекции остава стабилна при дългосрочна експозиция.

В клинични проучвания при ревматоиден артрит има по-висока честота на сериозни инфекции при пациенти на възраст на и над 65 години.

В плацебо-контролирани проучвания с фоново лечение с МБАРЛ честотите на НЛР, свързани с инфекция, през 12-те седмици в групата на филготиниб 200 mg в сравнение с плацебо е: ИГДП (3,3% *спрямо* 1,8%), ИПП (1,7% *спрямо* 0,9%), пневмония (0,6% *спрямо* 0,4%) и херпес зостер (0,1% *спрямо* 0,3%). Повечето случаи на херпес зостер включват един дерматом и не са сериозни. Общата EAIR на херпес зостер във всичките седем клинични проучвания фаза 2 и 3 (съответно 2 267 и 1 647 общо пациенти за 200 mg и 100 mg) е 1,6 и 1,1 на 100 ПГЕ съответно в групата с 200 mg и групата със 100 mg.

Улцерозен колит

Видовете сериозни инфекции в клиничните проучвания при улцерозен колит са като цяло сходни с тези, съобщени при клиничните проучвания при ревматоиден артрит в терапевтичните групи на филготиниб като монотерапия.

В двете плацебо-контролирани индукционни проучвания, честотата на сериозните инфекции е 0,6% в групата на филготиниб 200 mg, 1,1% в групата на филготиниб 100 mg и 1,1% в групата на плацебо. В двете плацебо-контролирани проучвания с поддържаща доза честотата на сериозните инфекции в групата на филготиниб 200 mg е 1% в сравнение с 0% в съответната група на плацебо. В проучването с поддържаща доза в групата на филготиниб 100 mg честотата на сериозните инфекции е 1,7% в сравнение с 2,2% в съответната група на плацебо.

Опортюнистични инфекции (с изключение на ТБ)

В плацебо-контролирани проучвания при ревматоиден артрит с фоново лечение с МБАРЛ няма опортюнистични инфекции през 12-те седмици в групата на филготиниб 200 mg или в групата на плацебо. В контролираното с МТХ проучване FINCH 3 честотата на опортюнистичните инфекции през 24-те седмици е съответно 0, 0,2% и 0 в групата на монотерапия с филготиниб 200 mg, филготиниб 200 mg плюс МТХ и МТХ. Общата EAIR на опортюнистични инфекции за групата на филготиниб 200 mg във всичките седем клинични проучвания фаза 2 и 3 на ревматоиден артрит (2 267 пациенти) е 0,1 на 100 ПГЕ.

Гадене

Гаденето по принцип е преходно и се съобщава през 24-те седмици на лечение с филготиниб.

Креатин фосфокиназа

Дозозависими повишения на креатин фосфокиназа (СРК) се наблюдават през първите 12 седмици на лечението с филготиниб и остават стабилни след това. На седмица 24 в проучванията фаза 3 (FINCH 1, 2 и 3) средното (SD) увеличение от изходното ниво на СРК е съответно -16 (449), 61 (260) и 33 (80) U/l за плацебо, филготиниб 200 mg и 100 mg.

В плацебо-контролирани проучвания фаза 3 с фоново лечение с МБАРЛ (FINCH 1 и FINCH 2) през 12-те седмици повишения на СРК > 5 × горната граница на нормата (ULN) са съобщени при съответно 0,5%, 0,3% и 0,3% от пациентите в групата на плацебо, филготиниб 200 mg и филготиниб 100 mg. Повечето повишения > 5 × ULN не изискват прекратяване на лечението.

Опит от дългосрочни разширени проучвания

Ревматоиден артрит

В дългосрочното разширено проучване DARWIN 3 от пациентите, включени в DARWIN 1 (N = 497), 238 пациенти получават филготиниб 200 mg веднъж дневно за период с медиана 4,4 години; от пациентите включени в DARWIN 2 (N = 242), 234 пациенти получават филготиниб 200 mg веднъж дневно за период с медиана от 4,4 години. В дългосрочното разширено проучване FINCH 4, 1 530 пациенти получават филготиниб 200 mg веднъж дневно и 1199 пациенти получават филготиниб 100 mg веднъж дневно с медиана на продължителността 1,5 години. Профилът на безопасност на филготиниб е сходен с този в проучвания фаза 2 и фаза 3.

Улцерозен колит

В дългосрочното продължение на проучването (SELECTION LTE) при пациентите, които участват в проучването SELECTION, пациентите получават филготиниб 200 mg (N = 871), филготиниб 100 mg (N = 157) или плацебо (N = 133) при медиана на продължителността съответно 55, 36 и 32 седмици. Профилът на безопасност на филготиниб е сходен с този в индукционните проучвания и проучванията с поддържаща доза SELECTION.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Филготиниб е прилаган в клинични проучвания като единична доза до 450 mg, веднъж дневно без проява на ограничаваща дозата токсичност. Нежеланите реакции са сравними с тези, наблюдавани при по-ниски дози, и не е идентифицирана специфична токсичност.

Фармакокинетичните данни след единична доза 100 mg филготиниб при здрави доброволци показват, че приблизително 50% от приложената доза се елиминира в рамките на 24 часа след прилагането и 90% от дозата се елиминира в рамките на 72 часа. В случай на предозиране се препоръчва наблюдение на пациентите за признаци и симптоми на нежелани реакции. Лечението на предозиране с филготиниб включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Не е известно дали филготиниб може да се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, селективни имunosупресори; АТС код: L04AA45

Механизъм на действие

Филготиниб е аденозин трифосфат (АТФ)-конкурентен и обратим инхибитор на JAK фамилията. JAK са интрацелуларни ензими, които предават сигнали, възникващи от

взаимодействия на цитокини или рецептор на растежния фактор с клетъчната мембрана. JAK1 е важна при медирането на инфламаторните цитокинови сигнали, JAK2 - при медирането на миелопоезата и еритропоезата, а JAK3 има критични роли в имунната хомеостаза и лимфопоезата. В рамките на сигналния път, JAK претърпяват фосфорилиране и активират сигналните трансдусери и активатори на транскрипцията (signal transducers and activators of transcription, STAT), които модулират интрацелуларната активност, включително генната експресия. Филготиниб модулира тези сигнални пътища чрез предотвратяване на фосфорилирането и активирането на STAT. При биохимични тестове филготиниб преференциално инхибира активността на JAK1 и показва > 5-кратно по-висок афинитет на филготиниб към JAK1 спрямо JAK2, JAK3 и TYK2. При тестове в човешки клетки филготиниб преференциално инхибира JAK1/JAK3-медираното низходящо сигнализиране от хетеродимерните цитокинови рецептори за интерлевкин (IL)-2, IL-4 и IL-15, JAK1/2-медирания IL-6, и JAK1/TYK2-медираните интерферони тип I с функционална селективност спрямо цитокиновите рецептори, които предават сигнала по двойки JAK2 или JAK2/TYK2. GS-829845, основният метаболит на филготиниб, е приблизително 10 пъти по-малко активен, отколкото филготиниб, при *in vitro* тестове, като същевременно показва сходна инхибиторна активност, преференциално към JAK1. В *in vivo* модел при плъхове общият фармакодинамичен ефект се дължи основно на метаболита.

Фармакодинамични ефекти

Инхибиране на IL-6-индуцирано STAT1 фосфорилиране

Приложението на филготиниб води до зависимо от дозата инхибиране на IL-6-индуцирано STAT1 фосфорилиране в цяла кръв от здрави доброволци. Приложението на филготиниб не оказва влияние върху свързаното с JAK2 GM-CSF-индуцирано STAT5 фосфорилиране.

Имуноглобулини

Във FINCH 1, 2 и 3 медианата и интерквартилният диапазон на стойностите на серумните IgG, IgM и IgA остават предимно в рамките на референтните граници през 24-те седмици на лечение с филготиниб при пациенти с ревматоиден артрит и през 58-те седмици на лечение при пациентите с улцерозен колит.

Хематологични ефекти

Във FINCH 1, 2 и 3 при пациенти с ревматоиден артрит лечението с филготиниб се свързва с леки, преходни повишения на средния ALC, който остава в рамките на нормалните референтни стойности и постепенно се връщат до или близо до изходните нива с продължаващо лечение до седмица 12. Във FINCH 1, 2 и 3 медианата на стойностите на хемоглобина остават стабилни в рамките на нормалния диапазон през 24-те седмици на лечение с филготиниб. Леко понижение на медианата на броя на тромбоцитите се наблюдава в рамките на първите 4 седмици от лечението с филготиниб, като той остава стабилен през 24-те седмици. Медианата на броя на тромбоцитите остава в рамките на нормалния диапазон.

В SELECTION при пациентите с улцерозен колит медианата на стойностите на хемоглобин остават стабилни през 58-те седмици на лечение с филготиниб.

C-реактивен протеин

Понижения на серумния C-реактивен протеин (CRP) са наблюдавани още 2 седмици след започване на лечение с филготиниб и те се поддържат през 24-те седмици на лечение при пациенти с ревматоиден артрит и през 58-те седмици на лечение при пациентите с улцерозен колит.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на филготиниб веднъж дневно са оценени в три проучвания фаза 3 (FINCH 1, 2 и 3). Тези проучвания са рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания при пациенти с умерено до тежко активен ревматоиден артрит, диагностицирани

съгласно критериите на Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology, ACR)/Европейска лига срещу ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) от 2010 г.

FINCH 1 е 52-седмично проучване при 1 755 пациенти с ревматоиден артрит, при които е наблюдаван недостатъчен отговор към МТХ. Пациентите, получаващи филготиниб 200 mg веднъж дневно, филготиниб 100 mg веднъж дневно, адалимумаб всеки 2 седмици или плацебо, всичките добавени към установени дози фонов МТХ. На седмица 24 пациентите, получаващи плацебо, са рандомизирани отново на филготиниб 100 mg или 200 mg веднъж дневно до седмица 52. Първичната крайна точка е процентът пациенти, които достигат ACR20 отговор на 12-та седмица.

FINCH 2 е 24-седмично проучване при 448 пациенти с ревматоиден артрит, при които е наблюдаван недостатъчен отговор към бМБАРЛ. Пациентите получават филготиниб 200 mg веднъж дневно, филготиниб 100 mg веднъж дневно или плацебо, всичките с непрекъсната установена, фонова доза на конвенционално синтетично МБАРЛ (кСМБАРЛ: МТХ, хидроксихлорохин, сулфасалазин или лефлуномид). Първичната крайна точка е процентът пациенти, които достигат ACR20 отговор на 12-та седмица.

FINCH 3 е 52-седмично проучване при 1 249 пациенти с ревматоиден артрит, нелекувани преди това с МТХ. Пациентите получават филготиниб 200 mg веднъж дневно плюс МТХ веднъж седмично, филготиниб 100 mg веднъж дневно плюс МТХ веднъж седмично, филготиниб 200 mg (монотерапия) веднъж дневно или МТХ (монотерапия) веднъж седмично. Първичната крайна точка е процентът пациенти, които достигат ACR20 отговор на 24-та седмица.

Клиничен отговор

По-висока степен на отговор *спрямо* плацебо или МТХ се наблюдава още на седмица 2 за ACR20, а отговорите се поддържат до седмица 52.

Лечението с филготиниб 200 mg води до подобрения на всички индивидуални ACR компоненти, включително брой болезнени и подути стави, общи оценки на пациента и лекаря, Индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), оценка на болката и CRP с висока чувствителност в сравнение с плацебо или МТХ. В две проучвания фаза 3 (FINCH 1 и FINCH 2) сравнението (*спрямо* плацебо) е направено в допълнение към МТХ или кСМБАРЛ (вижте по-горе).

Ниска активност на заболяването и ремисия

В проучванията фаза 3 значително по-висок дял от пациентите, лекувани с филготиниб 200 mg плюс МТХ или други кСМБАРЛ, постигат ниска активност на заболяването и/или ремисия ($DAS28-CRP \leq 3,2$ и $DAS28-CRP < 2,6$) на седмица 12 и 24 в сравнение с плацебо или МТХ. Филготиниб 200 mg е не по-малко ефикасен от адалимумаб на седмица 12 за $DAS28-CRP \leq 3,2$ във FINCH 1 (таблица 3).

Таблица 3: Клиничен отговор на седмици 12, 24 и 52 във FINCH 1, 2 и 3

Лечение	FINCH 1 МТХ-IR				FINCH 2 бМБАРЛ-IR			FINCH 3 Нелекувани с МТХ			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + МТХ	FIL 100 mg + МТХ	FIL 200 mg моно	МТХ
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Седмица											
ACR20 (процент от пациентите)											
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

Лечение	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 бМБАРЛ-IR			FINCH 3 Нелекувани с 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 моно	MTX
	+ MTX				+ ксМБАРЛ						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
ACR50 (процент от пациентите)											
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 (процент от пациентите)											
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 (процент от пациентите)											
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 (процент от пациентите)											
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, промяна от изходното ниво (средно)											
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: адалимумаб; бМБАРЛ: биологични МБАРЛ; ксМБАРЛ: конвенционални синтетични МБАРЛ; МБАРЛ: модифициращо болестта антиревматично лекарство; FIL: филготиниб; IR: неадекватно отговарящ; моно: монотерапия; MTX: метотрексат; PBO: плацебо.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (спрямо MTX за FINCH 3) (статистически значима разлика с корекция за множественост).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (спрямо MTX за FINCH 3) (номинална p-стойност).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ (спрямо адалимумаб за FINCH 1 тест за не по-малка ефикасност, статистически значима разлика с корекция за множественост) (анализирано за DAS28-CRP $\leq 3,2$ и $< 2,6$ сравнение само по двойки).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ спрямо адалимумаб за FINCH 1 (тест за не по-малка ефикасност, номинална p-стойност) (анализирано за DAS28-CRP $\leq 3,2$ и $< 2,6$ сравнение само по двойки).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ спрямо адалимумаб за FINCH 1 (тест за превъзходство, номинална p-стойност) (анализирано за ACR20/50/70, и DAS28-CRP $\leq 3,2$ и $< 2,6$ сравнение само по двойки)

Забележка: Направени са сравнения в допълнения към стабилен основен MTX (FINCH 1) или ксМБАРЛ (FINCH 2).

Рентгенографски отговор

Инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите е оценено чрез използване на модифицирания общ скор по Sharp (modified Total Sharp Score, mTSS) и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на ставното пространство на седмици 24 и 52 във FINCH 1 и FINCH 3.

При пациентите с недостатъчен отговор към MTX лечението с филготиниб плюс MTX води до статистически значимо инхибиране на прогресията на структурното увреждане на ставите в сравнение с плацебо плюс MTX на седмица 24 (таблица 4). Анализите на скоровете за ерозия и стесняване на ставното пространство съответстват на общите скорове.

Таблица 4: Рентгенографски отговор на седмици 24 и 52 във FINCH 1 и 3

Лечение	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Нелекувани с MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg моно	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Седмица								
Модифициран общ скор по Sharp (mTSS), средна (SD) промяна от изходното ниво								
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)
Дял пациенти без рентгенографска прогресия^a								
24	88%**	86%	86%	81%	81%†	77%	83%†	72%
52	88%	81%	82%	–	81%††	76%	77%	71%

ADA: адалимумаб; FIL: филготиниб; IR: неадекватно отговарящ; моно: монотерапия; MTX: метотрексат; PBO: плацебо.

^a Липса на прогресия, дефинирана като mTSS промяна ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (статистически значима разлика с корекция за множественост).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (спрямо MTX за FINCH 3) (номинална p-стойност).

Отговор относно физическата функция и свързани със здравословното състояние резултати
Лечението с филготиниб 200 mg води до значимо подобрене на физическата функция според измереното чрез промяната от изходното ниво на HAQ-DI (таблица 5).

Таблица 5: Средна промяна от изходното ниво на HAQ-DI на седмици 12, 24 и 52 във FINCH 1, 2 и 3

Лечение	Средна промяна от изходното ниво										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 бМБАРЛ-IR			FINCH 3 Нелекувани с 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 моно	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Седмица											
Индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние (HAQ-DI)											
Изходен скор	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: адалимумаб; бМБАРЛ: биологични МБАРЛ; ксМБАРЛ: конвенционални синтетични МБАРЛ; МБАРЛ: модифициращо болестта антиревматично лекарство; FIL: филготиниб; IR: неадекватно отговарящ; моно: монотерапия; MTX: метотрексат; PBO: плацебо.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (статистически значима разлика с корекция за множественост).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (спрямо MTX за FINCH 3) (номинална p-стойност).

Свързаните със здравословното състояние резултати са оценени чрез Кратък въпросник за здравето (Short Form health survey, SF-36). При пациенти, лекувани с филготиниб 200 mg плюс MTX или други ксМБАРЛ, се наблюдава по-голямо числено подобрене от изходното ниво в обобщения резултат за физическия компонент на SF-36, както и на скората за Функционална оценка на терапията за хронично заболяване – умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) на седмици 12 и 24 в сравнение с плацебо плюс MTX/ксМБАРЛ или MTX.

Дългосрочна ефикасност

В дългосрочно, открито продължение на проучване фаза 2 (DARWIN 3) са наблюдавани непрекъснати и трайни отговори, като ACR20/50/70 отговорите се поддържат за период до 3 години при пациентите, които получават филготиниб 200 mg като монотерапия или с МТХ.

Улцерозен колит

Ефикасността и безопасността на филготиниб веднъж дневно са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано комбинирано проучване фаза 2b/3 (SELECTION) при пациенти с умерено тежък до тежък активен улцерозен колит (скор по клиника Mayo (Mayo Clinic) 6 до 12; ендоскопски субскор ≥ 2 ; субскор за ректално кървене ≥ 1 ; субскор за честота на изпражненията ≥ 1 ; и субскор на Обща оценка на лекаря ≥ 2). SELECTION включва две проучвания на индукцията (UC-1 и UC-2), последвани от проучване на поддържаща доза (UC-3), с обща продължителност на терапията 58 седмици. Разрешено е пациентите да използват установени дози на съпътстващи терапии за улцерозен колит, включително перорални аminosалицилати, перорални кортикостероиди (преднизон еквивалентна доза до 30 mg/ден) и имуномодулатори (азатиоприн, 6-МР или метотрексат).

UC-1 е 11-седмично проучване на индукцията при 659 пациенти с улцерозен колит, които не са получавали терапия с биологични средства, и са имали недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към кортикостероиди или имуномодулатори. Пациентите получават филготиниб 200 mg веднъж дневно (N = 245), филготиниб 100 mg веднъж дневно (N = 277) или плацебо (N = 137). На изходното ниво 56% от пациентите са с ендоскопски субскор от 3; 24% получават само перорални кортикостероиди, 23% само имуномодулатори, 7% кортикостероиди и имуномодулатори, а 47% нито кортикостероиди, нито имуномодулатори.

UC-2 е 11-седмично проучване на индукцията при 689 пациенти с улцерозен колит, които са получавали биологични средства, и са имали недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към блокер на тумор-некротизиращия фактор (TNF) или ведолизумаб. Пациентите получават филготиниб 200 mg веднъж дневно (N = 262), филготиниб 100 mg веднъж дневно (N = 285) или плацебо (N = 142). На изходното ниво 78% от пациентите са с ендоскопски субскор от 3; 85% са с неуспех при поне 1 предходен блокер на TNF, 52% са с неуспех при ведолизумаб, а 43% са с неуспех при поне 1 блокер на TNF и ведолизумаб; 36% получават само перорални кортикостероиди, 13% само имуномодулатори, 10% кортикостероиди и имуномодулатори, а 41% нито кортикостероиди, нито имуномодулатори.

Първичната крайна точка за UC-1 и UC-2 е делът пациенти, които достигат клинична ремисия на седмица 10. Клиничната ремисия се дефинира като MCS ендоскопски субскор от 0 или 1 (ендоскопски субскор 0 се дефинира като нормално или неактивно заболяване, а субскор 1 се дефинира като наличие на еритем, намален васкуларен модел и липса на чупливост), субскор за ректално кървене 0 (няма ректално кървене), и поне една точка намаление на субскора за честота на изпражненията от изходното ниво за постигане на 0 или 1. Основните вторични крайни точки за ефикасност, включват MCS ремисия, ендоскопска ремисия и хистологична ремисия на седмица 10.

UC-3 е 47-седмично проучване на поддържането при 558 пациенти с улцерозен колит, които постигат клиничен отговор или ремисия на седмица 10 при филготиниб в UC-1 (N = 320) или UC-2 (N = 238). Клиничният отговор се дефинира като намаление на MCS от ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ намаление от изходното ниво с придружаващо намаление на субскора за ректално кървене от ≥ 1 точка или абсолютен субскор за ректално кървене от 0 или 1. Пациентите са рандомизирани отново на седмица 11 да получават съответната индукционна доза филготиниб или плацебо до седмица 58. Както в UC-1 и UC-2 на пациентите е разрешено да използват установени дози перорални аminosалицилати или имуномодулатори; изисква се понижаване на кортикостероидите три седмици след влизане в проучването. Първичната крайна точка е процентът пациенти, които постигат клинична ремисия на седмица 58. Основните вторични крайни точки за ефикасност са MCS ремисия, трайна клинична ремисия, 6-месечна клинична ремисия, ендоскопска ремисия и хистологична ремисия на седмица 58.

Клинични резултати

В проучванията UC-1 и UC-2 значително по-голям дял от пациентите, получавали филготиниб 200 mg, постигат клинична ремисия на седмица 10 в сравнение с плацебо (таблица 6). Значително по-голям дял от пациентите, нелекувани с биологични средства (UC-1), получаващи филготиниб 200 mg, постигат MCS ремисия, ендоскопска ремисия и хистологична ремисия на седмица 10 в сравнение с плацебо (таблица 6).

Ефикасността в групата на филготиниб 100 mg в сравнение с плацебо не е статистически значима на седмица 10 в UC-1 или UC-2.

Таблица 6: Дял на пациентите, удовлетворяващи крайните точки за ефикасност на седмица 10 при проучванията на индукцията UC-1 и UC-2

Крайна точка n (%)	UC-1 Неполучавали биологични средства N = 659			UC-2 Получавали биологични средства ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Плацебо N = 137	Разлика в лечението и 95% CI	FIL 200 mg N = 262	Плацебо N = 142	Разлика в лечението и 95% CI
Клинична ремисия ^б	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
Неуспех с TNF и ведолизумаб ^в	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
MCS ремисия ^г	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%)
Ендоскопска ремисия ^д	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%)
Хистологична ремисия ^е	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%)

CI: Доверителен интервал; FIL: филготиниб; MCS: скор по клиника Мауо.

^a Получавали биологични средства = Пациенти, при които преди това е наблюдаван недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към блокер на TNF или ведолизумаб.

^б Първична крайна точка. Клиничната ремисия се дефинира като MCS ендоскопски субскор от 0 или 1 (ендоскопски резултат 0 се дефинира като нормално или неактивно заболяване, а субскор 1 се дефинира като наличие на еритем, намален васкуларен модел и липса на чупливост), субскор за ректално кървене 0 (няма ректално кървене), и поне една точка намаление на субスコора за честота на изпражненията от изходното ниво за постигане на 0 или 1.

^в Подгрупов анализ, базиран на пациентите с предходно неуспешно лечение с блокер на TNF и ведолизумаб.

^г MCS ремисия се дефинира като MCS ≤ 2 без отделен отговор от > 1.

^д Ендоскопска ремисия се дефинира като MCS ендоскопски субскор от 0.

^е Хистологичната ремисия е оценена с използване на хистологични резултати по Geboes и се дефинира като степен 0 от ≤ 0,3, степен 1 от ≤ 1,1, степен 2a от ≤ 2A,3, степен 2b от 2B,0, степен 3 от 3,0, степен 4 от 4,0 и степен 5 от 5,0.

На седмица 10 дялът на пациентите в UC-1 и UC-2, постигащи клиничен отговор, е съответно 66,5% и 53,1%, за пациентите, получаващи филготиниб 200 mg, в сравнение със съответно 46,7% и 17,6% при пациентите, получаващи плацебо.

В проучването на поддържането (UC-3) значително по-голям дял от пациентите, получавали филготиниб 200 mg или филготиниб 100 mg, постигат клинична ремисия на седмица 58 в сравнение с плацебо. Дялът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е представен в таблица 7. Значително по-висок дял от пациентите, получавали филготиниб 200 mg постигат MCS ремисия, трайна клинична ремисия, 6-месечна клинична ремисия без кортикостероиди, ендоскопска ремисия и хистологична ремисия на седмица 58 в сравнение с плацебо.

Основните вторични резултати за ефикасност за лечението с филготиниб 100 mg в сравнение с плацебо не са статистически значими на седмица 58.

Таблица 7: Дял на пациентите, удовлетворяващи крайните точки за ефикасност на седмица 58 при проучванията на поддържаща доза UC-3

Крайна точка n (%)	Индукция FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Плацебо N = 98	Разлика в лечението и 95% CI
Клинична ремисия^{a б}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%, 35,9%) p < 0,0001
Неполучавали биологични средства	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Получавали биологични средства	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
MCS ремисия^в	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%, 35,0%) p < 0,0001
Клинична ремисия^{г б}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%, 20,6%) p = 0,0024
Неполучавали биологични средства	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Получавали биологични средства	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
6-месечна клинична ремисия без кортикостероиди^{д б}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%, 33,9%) p = 0,0055
Неполучавали биологични средства	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Получавали биологични средства	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Ендоскопска ремисия^е	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%, 17,1%) p = 0,0157
Хистологична ремисия^ж	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%, 35,2%) p < 0,0001

CI: Доверителен интервал; FIL: филготиниб; MCS: скор по клиника Мауо.

- а. Първична крайна точка. Клиничната ремисия се дефинира като MCS ендоскопски субскор от 0 или 1 (ендоскопски резултат 0 се дефинира като нормално или неактивно заболяване, а субскор 1 се дефинира като наличие на еритем, намален васкуларен модел и липса на чупливост), субскор за ректално кървене 0 (няма ректално кървене), и поне една точка намаление на субスコра за честота на изпражненията от изходното ниво за индукция за постигане на 0 или 1.
- б. Подгрупов анализ, базиран на участието на пациенти в UC-1 (неполучавали биологични средства) или UC-2 (получавали биологични средства; блокер на TNF и/или ведолизумаб).
- в. MCS ремисия се дефинира като MCS ≤ 2 без отделен отговор от > 1.
- г. Трайна клинична ремисия се дефинира като клинична ремисия както на седмица 10, така и на седмица 58.
- д. 6-месечна клинична ремисия без кортикостероиди се дефинира като клинична ремисия на седмица 58 при пациентите, които получават кортикостероиди на изходното ниво в UC-3 и които не са получавали кортикостероиди за най-малко 6 месеца преди седмица 58.
- е. Ендоскопска ремисия се дефинира като MCS ендоскопски субскор от 0.
- ж. Хистологичната ремисия е оценена с използване на хистологични скорове по Geboes и се дефинира като степен 0 от ≤ 0,3, степен 1 от ≤ 1,1, степен 2a от ≤ 2A,3, степен 2b от 2B,0, степен 3 от 3,0, степен 4 от 4,0 и степен 5 от 5,0.

Ендоскопски отговор

Ендоскопски отговор се дефинира като ендоскопски субскор от 0 до 1. На седмица 10 делът на пациентите в UC-1 и UC-2, постигащи ендоскопски отговор, е съответно 33,9% и 17,2%, за пациентите, получаващи филготиниб 200 mg в сравнение със съответно 20,4% и 7,7% при пациентите, получаващи плацебо. В UC-3, 40,7% от пациентите, получаващи филготиниб

200 mg спрямо 15,3% от пациентите, получаващи плацебо, постигат ендоскопски отговор на седмица 58.

Резултати от Свързано със здравето качество на живот (HRQoL)

Пациентите, получаващи филготиниб 200 mg, съобщават повишения (подобрения) на общия и за всичките четири домейна резултат на Въпросник за качеството на живот при пациенти с ХВБЧ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), симптоми на червата, системна функция, емоционална функция и социална функция) на седмица 10 в UC-1 и UC-2, и на седмица 58 в UC-3.

Дългосрочно продължение на проучването

Пациентите, които не постигат клиничен отговор или ремисия на седмица 10 в UC-1 или UC-2, имат възможност да получават открито филготиниб 200 mg в проучването SELECTION LTE. След 12 седмици допълнително лечение с филготиниб 200 mg в проучването SELECTION LTE, делът на пациентите от UC-1 и UC-2, постигащи частична MCS ремисия е съответно 17,1% (12/70) и 16,7% (15/90), а частичен MCS отговор е постигнат съответно от 65,7% (46/70) и 62,2% (56/90). Частична MCS ремисия се дефинира като частична MCS ≤ 1 , а частичен MCS отговор се дефинира като намаление от ≥ 2 на частичния MCS и най-малко 30% намаление от индукционния изходен резултат с придружаващо намаление от ≥ 1 на субскора за ректално кървене или абсолютния субскор за ректално кървене от 0 или 1.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с филготиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хроничен идиопатичен артрит (включително ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилартрит, псориаатичен артрит и ювенилен идиопатичен артрит) и улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение филготиниб се абсорбира бързо и медианата на пиковата плазмена концентрация е наблюдавана 2 до 3 часа след многократно прилагане; медианата на пиковите плазмени концентрации на неговия основен метаболит, GS-829845 е наблюдавана 5 часа след многократно прилагане. Експозициите (AUC) и C_{max} на филготиниб и GS-829845 са сходни при здрави възрастни участници и пациенти с ревматоиден артрит и улцерозен колит. Експозициите (AUC) и C_{max} на филготиниб и GS-829845 са пропорционални на дозата в рамките на терапевтичния дозов диапазон. Концентрациите в стационарно състояние на филготиниб се постигат след 2 - 3 дни с пренебрежимо кумулиране след приложение веднъж дневно. Концентрациите в стационарно състояние на GS-829845 се постигат след 4 дни с приблизително 2-кратно кумулиране след приложение веднъж дневно на филготиниб.

Няма клинично значими разлики в експозициите, когато филготиниб се прилага с храна с високо съдържание на мазнини или ниско съдържание на мазнини в сравнение със състояние на гладно. Филготиниб може да се приема със или без храна.

Експозиции в стационарно състояние на филготиниб и GS-829845 са предоставени в таблица 8.

Таблица 8: Фармакокинетични параметри на филготиниб и GS-829845 при многократно прилагане след перорално приложение на филготиниб 200 mg със или без храна в популацията пациенти

Показател Средно (%CV)	Ревматоиден артрит ^а		Улцерозен колит ^б	
	Филготиниб ^в	GS-829845 ^г	Филготиниб	GS-829845
C _{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^д	4,02 (30,5) ^д
AUC _{tau} (µg·h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^е	72,1 (33,9) ^ж

CV: коефициент на вариация.

а От интензивни ФК анализи на проучвания FINCH 1, FINCH 2 и FINCH 3 при пациенти с ревматоиден артрит, получаващи 200 mg филготиниб веднъж дневно.

б От интензивния ФК анализ на проучването SELECTION при улцерозен колит пациентите получават 200 mg филготиниб веднъж дневно.

в N = 37

г N = 33

д N = 13

е N = 12

ж N = 11

Разпределение

Свързването на филготиниб и GS-829845 с човешки плазмени протеини е в ниска степен (съответно 55 - 59% и 39 - 44% свързани). Съотношението кръв-плазма на филготиниб варира от 0,85 до 1,1, което не показва преимуществено разпределение на филготиниб и GS-829845 в кръвните клетки. Филготиниб и GS-829845 са субстрати на P-gp транспортер.

Биотрансформация

Филготиниб се метаболизира екстензивно като приблизително 9,4% и 4,5% от перорално приложената доза се открива като непроменен филготиниб съответно в урината и фецеса. Филготиниб се метаболизира основно чрез CES2 и в по-малка степен от CES1. CES2 и CES1 образуват GS-829845 – активен циркулиращ метаболит, който е приблизително 10 пъти по-малко активен от основното съединение. В клинично фармакологично проучване филготиниб и GS-829845 представляват по-голямата част от радиоактивността, циркулираща в плазмата (съответно 2,9% и 92%). Не са идентифицирани други основни метаболити.

Тъй като както филготиниб, така и GS-829845 допринасят за ефикасността, техните експозиции се обединяват в един параметър, AUC_{eff}. AUC_{eff} е сумата на AUC на филготиниб и GS-829845, коригирана за техните съответни молекулни маси и активност.

Елиминиране

Приблизително 87% от приложената доза се елиминира в урината като филготиниб и неговите метаболити, докато около 15% от дозата се елиминира във фецеса. GS-829845 представлява приблизително съответно 54% и 8,9% от дозата, откриваща се в урината и фецеса. Средният терминален полуживот на филготиниб и GS-829845 е съответно приблизително 7 и 19 часа.

Други специални популации

Тегло, пол, раса и възраст

Телесното тегло, полът, расата и възрастта нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката (AUC) на филготиниб или GS-829845.

Старческа възраст

Няма клинично значими разлики в средните експозиции (AUC и C_{max}) на филготиниб и GS-829845 между пациенти на възраст ≥ 65 години спрямо пациенти на възраст < 65 години.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на филготиниб и GS-829845 не е променена при участници с лека степен на бъбречно увреждане (CrCl 60 до < 90 ml/min). Повишения на експозициите (AUC) на филготиниб, GS-829845 и комбинираната AUC_{eff} (≤ 2 пъти) са наблюдавани при участници с умерена степен на бъбречно увреждане (CrCl 30 до < 60 ml/min). При участници с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 15 до < 30 ml/min), експозицията на филготиниб (AUC) се повишава 2,2 пъти, а експозициите на GS-829845 са значително повишени 3,5 пъти, което води до 3-кратно повишение на AUC_{eff} . Фармакокинетиката на филготиниб не е проучвана при участници с терминално бъбречно заболяване (CrCl < 15 ml/min).

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими промени в експозициите (AUC) на филготиниб и GS-829845 поотделно или тяхната комбинирана експозиция (AUC_{eff}) при участници с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B). Фармакокинетиката на филготиниб не е проучвана при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C).

Ефект на филготиниб върху други лекарствени продукти

Потенциални взаимодействия между филготиниб и едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в таблица 9 по-долу (повишението е посочено с „↑“, понижението с „↓“, а липсата на промяна с „↔“; границите за липса на ефект са 70 – 143%, освен ако не е посочено друго).

Таблица 9: Проучвания на взаимодействията с филготиниб¹

Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на действие	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Среден процент промяна в AUC, C_{max}	Препоръка относно едновременното приложение с филготиниб
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антимикробактериални средства		
Рифампицин (600 mg веднъж дневно) ² (P-гр индукция)	Филготиниб: AUC: ↓ 27% C_{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C_{max} : ↓ 19% AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33%	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.
Противогъбични средства		
Итраконазол (200 mg единична доза) ³ (P-гр инхибиране)	Филготиниб: AUC: ↑ 45% C_{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C_{max} : ↔ AUC_{eff} : ↑ 21%	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.

Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на действие	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Среден процент промяна в AUC, C _{max}	Препоръка относно едновременното приложение с филготиниб
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА В СТОМАХА		
Фамотидин (40 mg два пъти дневно) ² (Повишено стомашно рН)	Филготиниб: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.
Омепразол (40 mg веднъж дневно) ² (Повишено стомашно рН)	Филготиниб: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.
ИНХИБИТОРИ НА НМГ СоА РЕДУКТАЗА		
Аторвастатин (40 mg единична доза) ⁴ (Инхибиране на CYP3A4/ OATP/BCRP)	Аторвастатин: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hydroxy-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.
Правастатин (40 mg mg единична доза) ⁴ (Инхибиране на OATP)	Правастатин: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.
Росувастатин (10 mg единична доза) ⁴ (Инхибиране на OATP и BCRP)	Росувастатин: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.
ПЕРОРАЛНИ АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин (850 mg единична доза) ⁴ (Инхибиране на OCT2, MATE1 и MATE-2K)	Метформин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол (0,03 mg единична доза)/левоноргестрел (0,15 mg единична доза) ⁴	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Левоноргестрел: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.

Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на действие	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Среден процент промяна в AUC, C _{max}	Препоръка относно едновременното приложение с филготиниб
СЕДАТИВНИ/ХИПНОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Мидазолам (2 mg единична доза) ^{4,5} (Инхибиране на CYP3A4)	Мидазолам: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'ОН-мидазолам: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се изисква корекция на дозата при едновременно приложение.

GS-829845: първичен метаболит на филготиниб.

- 1 Всички проучвания на взаимодействията са проведени при здрави доброволци.
- 2 Проучване, проведено с филготиниб 200 mg единична доза.
- 3 Проучване, проведено с филготиниб 100 mg единична доза.
- 4 Проучване, проведено с филготиниб 200 mg веднъж дневно.
- 5 Границите на биоеквивалентност са 80 - 125% за мидазолам и 1'ОН-мидазолам.
- 6 Тъй като както филготиниб, така и GS-829845 допринасят за ефикасността, техните експозиции се обединяват в един параметър, AUC_{eff}. AUC_{eff} е комбинираната AUC на филготиниб и GS-829845, коригирана за техните съответни молекулни маси и активност.

Потенциал на филготиниб да повлиява други лекарствени продукти

In vitro данните сочат, че филготиниб и GS-829845 не инхибират активността на следните: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 при клинично значими концентрации. Потенциалът на филготиниб да индуцира *in vivo* медиран от CYP2B6 конститутивен андростан рецептор (constitutive androstane receptor, CAR) метаболизъм не е известен. От *in vitro* данните не могат да се направят заключения относно потенциала на филготиниб да инхибира или индуцира CYP1A2. *In vivo* данните не посочват инхибиране или индукция на медирания от CYP3A4 метаболизъм.

In vitro проучванията сочат, че филготиниб и GS-829845 не са инхибитори на P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 или OAT4 при клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност.

Канцерогенният потенциал на филготиниб е оценен в 6-месечно проучване при трансгенни rasH2 мишки и 2-годишно проучване при плъхове. Филготиниб не е канцерогенен при мишки до 150 mg/kg/ден, което води до експозиция приблизително 25 и 12 пъти експозициите при хора при дози съответно 100 mg и 200 mg веднъж дневно. В 2-годишно проучване при плъхове лечението с филготиниб води до повишена честота и намаляване на латентността на доброкачествени Leydig-клетъчни тумори при най-високата доза 45 mg/kg/ден (експозиции приблизително 4,2 пъти по-големи от експозициите при хора при доза 200 mg веднъж дневно); клиничната значимост на тази находка е малка.

Филготиниб не е мутагенен или кластогенен при *in vitro* бактериалния тест за обратни мутации, *in vitro* теста за хромозомни аберации и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Нежелани находки на дегенерация/некроза на инцизорни амелобласти са наблюдавани при плъхове при експозиции от 21 до 28 пъти по-високи от клиничните експозиции при 200 mg доза филготиниб с граници на експозицията при нива без наблюдавани нежелани реакции (no-observed-adverse-effect-levels, NOAEL), вариращи от 3,5 до 8 пъти. Значимостта на тези дентални находки при хора се счита за ниска, тъй като за разлика от възрастни пациенти амелобластите при плъхове се запазват при възрастни животни с цел поддържане на непрекъснат растеж на инцизорите през целия живот.

Наблюдавани са нарушения на сперматогенезата и хистопатологични ефекти върху репродуктивните органи (тестиси и епидидима) при филготиниб при плъхове и кучета. При NOAEL при кучета (най-чувствителният вид) границата на експозиция е 2,7 пъти при доза от 200 mg веднъж дневно при хора. Тежестта на хистологичните ефекти е зависима от дозата. Ефектите по отношение на сперматогенезата и хистологичните ефекти не са напълно обратими при граници на експозиция от приблизително 7 до 9 пъти експозицията при доза 200 mg веднъж дневно при хора.

Проучванията на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци показват ембриолеталитет и тератогенност при експозиции, сравними с 200 mg филготиниб, прилаган веднъж дневно при хора. Висцерални и скелетни малформации и/или вариации са наблюдавани при всички дозови нива на филготиниб.

Филготиниб е прилаган на бременни плъхове в дози 25, 50 и 100 mg/kg/ден. Свързани с дозата повишения на честотата на вътрешна хидроцефалия, разширени уретери и множествени вертебрални аномалии са наблюдавани при всички дозови нива. При 100 mg/kg/ден е наблюдаван повишен брой на ранни и късни резорбции заедно с намален брой на жизнеспособните фетуси. В допълнение, телесното тегло на фетусите е понижено.

При зайци филготиниб предизвиква висцерални малформации главно в белите дробове и сърдечносъдовата система при дозово ниво от 60 mg/kg/ден. Филготиниб предизвиква скелетни малформации, засягащи региона на гръбначния стълб при дозови нива от 25 и 60 mg/kg/ден, главно в прешлените, ребрата и гръдната кост. Фузия на гръдните сегменти се наблюдава при 10 mg/kg/ден филготиниб. Забавена скелетна осификация е доказана при 60 mg/kg/ден.

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху пре-/постнаталното развитие при плъхове в проучване на пре- и постнаталното развитие с филготиниб и GS-829845. Филготиниб и GS-829845 са открити при кърмени малки на плъхове след приложение на филготиниб на женски плъхове в период на лактация от гестационен ден 6 до 10 дни след раждането при дозови нива от 2, 5 и 15 mg/kg/ден, вероятно поради наличието на филготиниб в млякото. При най-високата тествана доза системната експозиция на майката (AUC) на филготиниб при плъхове е приблизително 2 пъти експозицията при хора при доза 200 mg веднъж дневно; експозициите при кърмени малки са по-ниски от 6% от експозицията на майката на ден 10 след раждането. Поради ниската експозиция при животни проучването на пре-/постнаталното развитие се счита за неокончателно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано нишесте
Колоиден силициев диоксид
Фумарова киселина
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени със защитена от деца капачка на винт от полипропилен (PP) с покритие от термозалепващо се алуминиево фолио. Всяка бутилка съдържа контейнерче или саше със силикагел за сушител, както и полиестерна спирала.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки, и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jyseleca 100 mg филмирани таблетки

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

Jyseleca 200 mg филмирани таблетки

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 Септември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Jyseleca във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Целта на програмата е да повиши информираността на медицинските специалисти (МС) и пациентите относно рисковете от сериозни и опортюнистични инфекции, фетални малформации (риск по време на бременност), венозна тромбоемболия (ВТЕ) и сериозни нежелани сърдечносъдови събития (major cardiovascular events, МАСЕ), злокачествени

заболявания, включително немеланомен рак на кожата (НМРК) и управлението на тези рискове.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Juseleca се предлага на пазара, всички МС и пациенти/полагащи грижи лица, които се очаква да предписват, отпускат или използват Juseleca, имат достъп до/им е предоставен следния обучителен пакет:

Обучителните материали за МС трябва да съдържат:

- кратка характеристика на продукта
- ръководство за медицинските специалисти
- сигнална карта на пациента (СКП)

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Общ увод, че ръководството за МС съдържа важна информация за подпомагане на обсъждането с пациентите при предписване на филготиниб. Ръководството също така съдържа информация относно стъпките, които трябва да се предприемат за намаляване на риска за пациента относно основните аспекти, свързани с безопасността на филготиниб.
- Примерен текст, който МС да използват за информиране на пациентите за важността на СКП.
- Рискът от сериозни и опортюнистични инфекции, включително туберкулоза (ТБ) и херпес зостер
 - Информация относно риска от инфекции по време на лечението с филготиниб.
 - Подробности относно управлението на риска от инфекции с предложени клинични мерки, т.е. какви противопоказания трябва да се вземат предвид преди започване на филготиниб, скрининг за ТБ, херпес зостер, вирусен хепатит и стъпките, които да се предприемат в случай на инфекция.
 - Информация за избягване на приложение на живи, атенюирани ваксини непосредствено преди или по време на лечението с филготиниб.
 - Информация относно подходящите указания за пациентите да потърсят спешно медицинска помощ, ако развият някакви признаци, предполагащи инфекция.
- Рискът от ембриолеталитет и тератогенност
 - Информация относно риска от тератогенност при лечение с филготиниб.
 - Подробности относно стъпките, които са необходими за свеждане до минимум на риска от експозиция по време на бременност за жените с детероден потенциал на базата на следното: филготиниб е противопоказан по време на бременност, жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 седмица след спиране на лечението с филготиниб, информация за пациентите да уведомят незабавно МС, ако мислят, че може да са бременни или ако бъде потвърдена бременност, МС трябва активно да обсъдят с пациентите всички настоящи или бъдещи планове за бременност.
 - Съвети за пациентките, които кърмят или възнамеряват да кърмят, че филготиниб не трябва да се използва.
- Рискът от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
 - Ръководство за употребата на филготиниб при пациенти с рискови фактори за ВТЕ.
 - Информация относно риска от ВТЕ при лечение с филготиниб.
 - Подробности за управлението на риска от ВТЕ с посочени клинични мерки, т.е. прекратяване на лечението с филготиниб в случай на поява на клинични характеристики на ВТЕ, периодична преоценка на рисковете на пациентите за ВТЕ
- Текстове относно показанията и дозировката, които да обясняват при кого трябва да се използва филготиниб
- Риск от големи нежелани сърдечносъдови събития (МАСЕ)
 - Ръководство за употребата на филготиниб при пациенти с рискови фактори за МАСЕ.
 - Информация относно риска от МАСЕ при лечение с филготиниб.
 - При пациенти с висок риск от МАСЕ филготиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение, с примери, показващи кои хора може да са изложени на висок риск.

- Информация за риска от повишение на липидните показатели, включително зависими от дозата повишения на общия холестерол и липопротеините с висока плътност.
- Риск от злокачествено заболяване (включително немеланомен рак на кожата (НМРК))
 - При пациенти с висок риск за злокачествено заболяване филготиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение, с примери, показващи кои хора може да са изложени на висок риск
 - Напомняне за необходимостта пациентите да преминават периодични дерматологични прегледи.
- Предписване при лица в старческа възраст (на и над 65 години)
 - Информация за лечението при пациенти на възраст на и над 65 години с филготиниб
 - Насоки за дозата на филготиниб, която да се използва при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 65 години и по-възрастни
 - Текст, чрез който се набляга на рисковете при тези пациенти
- Указания как да се получи достъп до дигиталната информация за МС.
- Указания къде да се съобщават нежеланите събития.

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- листовка с информация за пациента
- сигнална карта на пациента (СКП)

Сигналната карта за пациента трябва да съдържа следните основни съобщения:

- Данни за контакти с лицето, предписващо филготиниб.
- Формулировка, че СКП трябва да се носи от пациента по всяко време и указания картата да се показва на МС, участващи в грижите за тях (т.е. лица, предписващи лекарства, различни от филготиниб, МС от спешно отделение и т.н.).
- Информация относно признаците и симптомите на дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия, за които е важно пациентът да е информиран, за да потърси медицинска помощ.
- Информация относно признаците и симптомите на сериозни и опортюнистични инфекции, включително херпес зостер, за които е важно пациентът да е информиран, за да потърси медицинска помощ
 - Съвети за пациентите и техните МС относно риска от имунизации с живи ваксини по време на лечението с филготиниб.
- Информация за бременност, контрацепция и кърмене.
 - Ясно съобщение, че филготиниб не трябва да се използва по време на бременност.
 - Ръководство за пациентите да използват ефективна контрацепция, докато приемат филготиниб, както и поне 1 седмица след спиране на лечението с филготиниб.
 - Съвет, че филготиниб не трябва да се използва по време на кърмене
- Информация относно проследяването на нивата на холестерола по време на лечението.
- Риск от сърдечни заболявания:
 - Опишете признаците/симптомите на сърдечните заболявания, за които пациентът трябва да знае, за да може да потърси помощ от своя лекар
- Напомняне за риска от рак. Във връзка с този риск нека да уведомят своя лекар, ако забележат някакво ново образуване на кожата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА ЗА 100 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jyseleca 100 mg филмирани таблетки
филготиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg филготиниб (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да се включи QR код

www.jyseleca.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.**

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1480/001 30 филмирани таблетки
EU/1/20/1480/002 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jyseleca 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 100 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Juseleca 100 mg филмирани таблетки
филготиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg филготиниб (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте
бутилката плътно затворена.**

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1480/001 30 филмирани таблетки
EU/1/20/1480/002 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА ЗА 200 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jyseleca 200 mg филмирани таблетки
филготиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg филготиниб (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да се включи QR код

www.jyseleca.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.**

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1480/003 30 филмирани таблетки
EU/1/20/1480/004 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jyseleca 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 200 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Juseleca 200 mg филмирани таблетки
филготиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg филготиниб (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.**

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1480/003 30 филмирани таблетки
EU/1/20/1480/004 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Jyseleca 100 mg филмирани таблетки Jyseleca 200 mg филмирани таблетки филготиниб (filgotinib)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Jyseleca и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jyseleca
3. Как да приемате Jyseleca
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Jyseleca
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Jyseleca и за какво се използва

Jyseleca съдържа активното вещество филготиниб. То принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на Янус кинази, които помагат за намаляване на възпалението.

Ревматоиден артрит

Jyseleca се използва за лечение на възрастни с ревматоиден артрит – възпалително заболяване на ставите. Може да се използва, ако предходната терапия не е действала достатъчно добре или е имало непоносимост. Jyseleca може да се използва самостоятелно или заедно с друго лекарство срещу артрит – метотрексат.

Jyseleca намалява възпалението в организма Ви. То помага за намаляване на болката, умората, сковаността и подуването на Вашите стави и забавя увреждането на костите и на хрущяла в ставите. Тези ефекти могат да Ви помогнат при извършване на нормалните ежедневни дейности и подобряват качеството на живота.

Улцерозен колит

Jyseleca се използва за лечение на възрастни с улцерозен колит – възпалително заболяване на червата. Може да се използва, ако не е получен достатъчно добър отговор или непоносимост към предходна терапия. То помага за намаляване на признаците и симптомите на улцерозен колит и намаляване на нуждата от стероиди.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jyseleca

Не приемайте Jyseleca

- ако сте алергични към филготиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате активна туберкулоза (ТБ).
- ако имате активна сериозна инфекция (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна.

→ ако нещо от изброеното се отнася за Вас, **не приемайте Jyseleca и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Jyseleca:

- ако имате инфекция или често имате инфекции. Кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми, като втрисане, рани, необичайна умора или проблеми със зъбите, тъй като те могат да са признак за инфекция. Jyseleca може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и може да доведе до влошаване на съществуваща инфекция или повишаване на вероятността от получаване на нова инфекция. Ако имате диабет и сте на възраст 65 години и по-възрастни, има по-висок риск да получите инфекции.
- ако някога сте имали туберкулоза (ТБ) или сте имали контакт с лице с ТБ. Възможно е да са необходими изследвания за туберкулоза, преди и по време на лечение с Jyseleca.
- ако сте имали херпес зостер инфекция в миналото, Jyseleca може да я активира. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите болезнен кожен обрив с мехури по време на лечението с Jyseleca, тъй като те може да са признаци на херпес зостер.
- ако някога сте имали хепатит В или С.
- ако имате или някога сте имали някакъв вид рак, както и ако сте настоящ или бивш пушач, тогава Вашият лекар ще трябва да обсъди с Вас дали лечението с Jyseleca е подходящо за Вас.
- Немеланомен рак на кожата е наблюдаван при пациенти, приемащи Jyseleca. Вашият лекар може да Ви препоръча да правите редовни прегледи на кожата, докато приемате Jyseleca. Ако по време или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.
- ако наскоро Ви е била направена ваксинация или има планирана такава. Определени видове ваксини (живи ваксини) не се препоръчват, докато използвате Jyseleca. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете приема на Jyseleca. Възможно е те да искат да се уверят, че са Ви приложени всички необходими ваксини.
- ако имате или сте имали проблеми със сърцето, тогава Вашият лекар ще обсъди с Вас дали лечението с Jyseleca е подходящо за Вас.
- ако преди сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия) или имате повишен риск от развитие на такива (например: ако сте претърпели скорошна голяма операция, ако използвате хормонални контрацептиви/хормонална заместителна терапия, ако при Вас или Вашите близки роднини е установено нарушение на кръвосъсирването). Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Jyseleca е подходящ за Вас. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите внезапен задух или затруднено дишане, болка в гръдния кош или болка в горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка или чувствителност крака, или зачервяване или промяна на цвета на крак или ръка, тъй като това може да са признаци на образувани кръвни съсиреци във вените.

Старческа възраст

Пациентите на възраст 65 години и по-възрастни може да са изложени на повишен риск от инфекции, сърдечен удар (инфаркт) и някои видове ракови заболявания. Вашият лекар може да прецени, че Jyseleca не е подходящ за Вас.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като то не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Jyseleca

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, особено ако използвате лекарства, които повлияват имунната система (като циклоспорин или такролимус).

Много е важно да говорите с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- лекарства за лечение на сърдечна недостатъчност, коронарно заболяване или високо кръвно налягане (като дилтиазем или карведилол)
- лекарството фенофибрат (използвано за лечение на висок холестерол)

Бременност, контрацепция и кърмене

Бременност

Jyseleca не трябва да се използва по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, не приемайте това лекарство. Говорете с Вашия лекар за съвет.

Контрацепция

Внимавайте да не забременеете, докато приемате Jyseleca. Трябва да използвате надеждна контрацепция, докато приемате Jyseleca, и поне 1 седмица след приема на последната доза Jyseleca. Ако забременеете, докато приемате Jyseleca, трябва да спрете приема на таблетките и незабавно трябва да кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате Jyseleca. Не е известно дали активното вещество преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Jyseleca може да предизвика замаяност. Ако почувствате замаяност, когато приемате Jyseleca, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Jyseleca съдържа лактоза

Всяка Jyseleca 100 mg филмирана таблетка съдържа 76 mg лактоза и всяка Jyseleca 200 mg филмирана таблетка съдържа 152 mg лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Jyseleca

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка 200 mg или 100 mg веднъж дневно.

Ако сте на възраст на или над 65 години с ревматоиден артрит или ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да препоръча доза една 100 mg таблетка веднъж дневно. Jyseleca не се препоръчва ако сте на възраст над 75 години с улцерозен колит. Говорете с Вашия лекар, ако имате тежки чернодробни проблеми, тъй като Jyseleca не се препоръчва за Вас.

Гълтайте таблетката с чаша вода. Таблетките не трябва да се делят, чупят или дъвчат преди гълтане, тъй като това може да промени навлизането на лекарството в организма Ви. Можете да приемате Jyseleca с храна или между хранения. Не гълтайте сушителя.

Приемайте Jyseleca по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не забравяте да приемате таблетките.

Вашият лекар може да спре временно или окончателно лечението, ако кръвните изследвания показват нисък брой на белите или червените кръвни клетки.

Ако сте приели повече от необходимата доза Jyseleca

Ако сте приели повече от необходимата доза таблетки, незабавно кажете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Jyseleca

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом се сетите.
- Ако е изминал цял ден (24 часа), без да приемате доза, пропуснете я и вземете единична доза по обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Jyseleca

Ако спрете да приемате Jyseleca, незабавно кажете на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите някакви признаци на сериозна инфекция, като:

- треска и симптоми на инфекция на пикочните пътища (по-често уриниране, отколкото обикновено, болка или дискомфорт при уриниране или болка в гърба). Инфекциите на пикочните пътища са чести (може да засегнат до 1 на 10 души) и някои от тях може да са сериозни.
- инфекция на белите дробове (пневмония): симптомите може да включват упорита кашлица, треска, недостиг на въздух и умора. Те са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).
- херпес зостер: симптомите може да включват болезнен кожен обрив с мехури. Те са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).
- инфекция на кръвта (сепсис): нечеста (може да засегне до 1 на 100 души)

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Чести

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции на гърлото и носа
- замаяност
- неразположение (гадене)

Кръвните изследвания може да показват:

- нисък брой на бели кръвни клетки (лимфоцити).

Нечести

(може да засегнат до 1 на 100 души)

Кръвните изследвания може да показват:

- нисък брой на бели кръвни клетки (неутрофили)
- повишаване на един мускулен ензим, наречен креатин фосфокиназа.
- повишено ниво на мазнини в кръвта (холестерол).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Jyseleca

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че запечатващото покритието на отвора на бутилката е с нарушена цялост или липсва.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Jyseleca

- Активно вещество: филготиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 или 200 mg филготиниб (като филготиниб малеат).
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, прежелатинизирано нишесте, колоиден силициев диоксид, фумарова киселина, магнезиев стеарат
Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Jyseleca и какво съдържа опаковката

Jyseleca 100 mg филмирани таблетки са бежови, с размер 12 mm × 7 mm, с формата на капсула, с надпис „G“ от едната страна и „100“ от другата.

Jyseleca 200 mg филмирани таблетки са бежови, с размер 17 mm × 8 mm, с формата на капсула, с надпис „G“ от едната страна и „200“ от другата.

Jyseleca 100 mg и 200 mg се предлага в бутилки с 30 таблетки и в опаковки с 3 бутилки, всяка съдържаща 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа силикагел за сушител, който трябва да остане в

бутилката, за да се предпазват таблетките. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнерче и не трябва да се гълта.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

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

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

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

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

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

Danmark
Galapagos Biopharma Denmark ApS
Tlf: 00800 7878 1345

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

Deutschland
Galapagos Biopharma Germany GmbH
Tel: 00800 7878 1345

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

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

Norge
Galapagos Biopharma Norway AS
Tlf: 00800 7878 1345

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

Österreich
Galapagos Biopharma Austria GmbH
Tel: 00800 7878 1345

España
Galapagos Biopharma Spain, SLU.
Tel: 00800 7878 1345

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

France
Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

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

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

România
Swedish Orphan Biovitrum
Tel: +40 31 229 51 96

Ireland

Galapagos Biopharma Ireland Ltd
Tel: 00800 7878 1345

Ísland

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Sími: T: 00800 7878 1345

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Galapagos Biopharma Finland Oy
Puh/Tel: 00800 7878 1345

Sverige

Galapagos Biopharma Sweden AB
Tel: 00800 7878 1345

United Kingdom (Northern Ireland)

Galapagos Biotech Limited
Tel: 0800 072 7878

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Да се включи QR код

www.jyseleca.eu