

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jyseleca 100 mg potahované tablety
Jyseleca 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jyseleca 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje filgotinibum 100 mg ve formě filgotinibi maleas.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 100 mg potahovaná tableta obsahuje 76 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Jyseleca 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje filgotinibum 200 mg ve formě filgotinibi maleas.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 200 mg potahovaná tableta obsahuje 152 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Jyseleca 100 mg potahované tablety

Béžová potahovaná tableta ve tvaru tobolek o rozměrech 12 × 7 mm s vyraženým „GSI“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Jyseleca 200 mg potahované tablety

Béžová potahovaná tableta ve tvaru tobolek o rozměrech 17 × 8 mm s vyraženým „GSI“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Jyseleca je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo s intolerancí na jeden či více chorobu modifikujících antirevmatických přípravků (DMARD). Přípravek Jyseleca lze podávat jako monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX).

Ulcerózní kolitida

Přípravek Jyseleca je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří nedostatečně odpovídali nebo přestali odpovídat na konvenční nebo biologickou léčbu nebo tuto léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu filgotinibem by měl zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou revmatoidní artritidy nebo ulcerózní kolitidy.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka filgotinibu u dospělých pacientů je 200 mg jednou denně.

Ulcerózní kolitida

Doporučená dávka pro indukční léčbu a udržovací léčbu je 200 mg jednou denně.

U pacientů s ulcerózní kolitidou, u kterých se během úvodních 10 týdnů léčby neprokáže odpovídající terapeutický přínos, může dalších 12 týdnů indukční léčby filgotinibem v dávce 200 mg jednou denně přinést dodatečnou úlevu od symptomů onemocnění (viz bod 5.1). U pacientů, u nichž se po 22 týdnech léčby neprojeví žádný terapeutický přínos, se má filgotinib vysadit.

Laboratorní monitorování a zahájení či přerušování podávání

Pokyny pro laboratorní monitorování a zahájení či přerušování podávání jsou uvedeny v tabulce 1. Léčbu je nutné přerušit, pokud u pacienta dojde k závažné infekci, dokud nebude infekce pod kontrolou (viz bod 4.4).

Tabulka 1: Laboratorní hodnoty a pokyny pro monitorování

Laboratorní hodnoty	Postup	Pokyny pro monitorování
Absolutní počet neutrofilů (ANC)	Pokud je ANC < 1 x 10 ⁹ buněk/l, léčba nemá být zahájena nebo má být přerušena a může být znovu zahájena, jakmile se ANC vrátí nad tuto hodnotu	Vyhodnoťte na začátku léčby a poté v rámci rutinní péče o pacienta
Absolutní počet lymfocytů (ALC)	Pokud je ALC < 0,5 x 10 ⁹ buněk/l, léčba nemá být zahájena nebo má být přerušena a může být znovu zahájena, jakmile se ALC vrátí nad tuto hodnotu	
Hemoglobin (Hb)	Pokud je Hb < 8 g/dl, léčba nemá být zahájena nebo má být přerušena. Léčba může být znovu zahájena, jakmile se Hb vrátí nad tuto hodnotu.	
Parametry lipidů	Pacienti mají být léčeni podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii	12 týdnů po zahájení léčby a poté podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii

Zvláštní skupiny

Starší pacienti

Revmatoidní artritida

U pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 75 let a starších se doporučuje počáteční dávka 100 mg jednou denně, protože klinické zkušenosti jsou omezené.

Ulcerózní kolitida

U pacientů s ulcerózní kolitidou ve věku do 75 let se nedoporučuje žádná úprava dávky. Filgotinib se nedoporučuje podávat pacientům ve věku 75 let a starším, protože u této populace nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[Cl_{Cr}] \geq 60$ ml/min) se úprava dávky nevyžaduje. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 15 až < 60 ml/min) se doporučuje dávka 100 mg filgotinibu jednou denně. Užívání filgotinibu nebylo studováno u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min), a proto se jeho použití u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Užívání filgotinibu nebylo studováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha), a proto se jeho použití u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost filgotinibu u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Jyseleca lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Nebylo studováno, zda lze tablety dělit, drtit nebo žvýkat, a doporučuje se polykat tablety celé.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo aktivní závažné infekce (viz bod 4.4).

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunosupresivní léčivé přípravky

Kombinace filgotinibu s jinými silnými imunosupresivy, jako jsou cyklosporin, takrolimus, biologickými léčivy nebo jinými inhibitory Janusovy kinázy (JAK) se nedoporučuje, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese.

Infekce

U pacientů užívajících filgotinib byly hlášeny infekce včetně závažných infekcí. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí hlášenou u filgotinibu byla pneumonie (viz bod 4.8). Mezi oportunními infekcemi byly při léčbě filgotinibem hlášeny tuberkulóza (TBC), kandidóza jícnu a kryptokokóza.

Před zahájením podávání filgotinibu je nutné zvážit rizika a přínosy léčby u pacientů:

- s chronickou nebo rekurentní infekcí
- kteří přišli do styku s tuberkulózou
- s anamnézou závažné nebo oportunní infekce
- kteří pobývali nebo cestovali do oblastí s endemickým výskytem TBC nebo endemických mykóz nebo

- se základními onemocněními, které mohou predisponovat k rozvoji infekce.

Pacienty je třeba během léčby a po ukončení léčby filgotinibem pečlivě sledovat z hlediska rozvoje známek a příznaků infekce. Pokud se u pacienta během léčby filgotinibem rozvine infekce, má být pacient pečlivě sledován a pokud pacient na standardní antimikrobiální léčbu nereaguje, je nutné léčbu filgotinibem dočasně přerušit. Léčba filgotinibem může být opětovně zahájena, jakmile bude infekce pod kontrolou.

Vzhledem k tomu, že u starších pacientů ve věku 75 let a více se častěji vyskytují závažné infekce, je třeba léčbě této populace věnovat zvláštní pozornost.

Tuberkulóza

Před zahájením podávání filgotinibu musí být pacienti vyšetřeni na přítomnost TBC. Filgotinib nesmí být podáván pacientům s aktivní TBC (viz bod 4.3). Pacienti s latentní TBC musí být před zahájením léčby filgotinibem přeléčeni standardní antimykobakteriální léčbou.

Pacienty je nutné sledovat s ohledem na vznik známek a příznaků TBC, včetně pacientů, kteří byli testováni negativní na latentní infekci TBC před zahájením léčby.

Reaktivace viru

V klinických studiích byly hlášeny případy reaktivace viru, včetně reaktivace viru herpes (např. herpes zoster) (viz bod 4.8). V klinických studiích revmatoidní artritidy se riziko herpes zoster zdálo být vyšší u žen-pacientek, Asiatů, pacientů ve věku ≥ 50 let, pacientů s herpes zoster v anamnéze, pacientů s chronickým onemocněním plic v anamnéze a u pacientů léčených filgotinibem 200 mg jednou denně. Pokud se u pacienta rozvine herpes zoster, má být léčba filgotinibem dočasně přerušena, dokud nedojde k odeznění epizody.

Před zahájením a během léčby filgotinibem je třeba provést vyšetření na virovou hepatitidu a je třeba monitorovat reaktivaci v souladu s doporučenými klinickými postupy. Pacienti, kteří měli pozitivní protilátky proti hepatitidě C a přítomnost RNA viru hepatitidy C, byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti, kteří byli pozitivní na povrchový antigen hepatitidy B nebo DNA viru hepatitidy B, byli z klinických studií vyloučeni.

Maligní onemocnění

U pacientů s revmatoidní artritidou a ulcerózní kolitidou je zvýšené riziko výskytu malignit. Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko výskytu malignit. Klinické údaje jsou v současné době nedostatečné k vyhodnocení potenciální incidence malignit po expozici filgotinibu. Probíhají dlouhodobá hodnocení bezpečnosti.

V klinických studiích s filgotinibem byly pozorovány malignity. Před zahájením léčby u pacientů se známým maligním onemocněním, kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového kožního nádoru (NMSC) nebo při zvažování pokračování léčby filgotinibem u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění, je třeba zvážit rizika a přínosy této léčby.

Nemelanomové nádorové onemocnění kůže

U pacientů léčených filgotinibem byl hlášen výskyt NMSC. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

Hematologické abnormality

U ≤ 1 % pacientů v klinických studiích revmatoidní artritidy a u < 3 % pacientů v klinických studiích ulcerózní kolitidy byly hlášeny hodnoty ANC $< 1 \times 10^9$ buněk/l (viz bod 4.8) a ALC $< 0,5 \times 10^9$ buněk/l. U pacientů, kterým byly v rámci rutinní péče (viz bod 4.2) zjištěny hodnoty ANC $< 1 \times 10^9$ buněk/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ buněk/l nebo hemoglobin < 8 g/dl, léčba nemá být zahájena nebo má být dočasně přerušena.

Očkování

Během léčby filgotinibem nebo bezprostředně před ní se nedoporučuje použití živých vakcín. Před zahájením léčby filgotinibem se doporučuje doplnit očkování v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování, včetně profylaktického očkování proti herpes zoster.

Lipidy

Léčba filgotinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů v závislosti na dávce, včetně hladin celkového cholesterolu, lipoproteinu s vysokou hustotou lipoproteinů (HDL), zatímco hladiny lipoproteinu s nízkou hustotou lipoproteinů (LDL) byly zvýšeny mírně (viz bod 4.8). U většiny pacientů, kteří během užívání filgotinibu zahájili léčbu statiny, došlo k navrácení hladin LDL cholesterolu na hladiny před léčbou. Účinek zvýšení těchto lipidových parametrů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven (viz v bodu 4.2 pokyny pro monitorování).

Kardiovaskulární riziko

U pacientů s revmatoidní artritidou a ulcerózní kolitidou je zvýšené riziko kardiovaskulárních poruch. Filgotinib má být u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory používán s opatrností. U těchto pacientů je třeba v rámci obvyklé standardní péče sledovat rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidémie).

Žilní tromboembolismus

U pacientů užívajících JAK inhibitory včetně filgotinibu byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Inhibitory JAK je nutné používat s opatrností u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou vyšší věk, obezita, DVT/PE v anamnéze, chirurgické výkony, které pacient podstupuje, a prodloužená imobilizace. Pokud se vyskytnou klinické příznaky DVT/PE, je třeba léčbu filgotinibem ukončit a pacienti musí být neprodleně vyšetřeni s následnou odpovídající léčbou.

Obsah laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na filgotinib

Filgotinib se primárně metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy 2 (CES2), která může být inhibována *in vitro* léčivými přípravky jako jsou fenofibrát, karvedilol, diltiazem nebo simvastatin. Klinický význam této interakce je neznámý.

Vliv filgotinibu na jiné léčivé přípravky

Filgotinib není klinicky významným inhibitorem či induktorem většiny enzymů nebo transportérů běžně se podílejících na interakcích, jako jsou enzymy cytochromu P450 (CYP) a UDB-glukuronosyltransferázy (UGT).

Studie *in vitro* jsou ohledně potenciálu filgotinibu indukovat CYP2B6 neprůkazné. Indukci *in vivo* nelze vyloučit.

Studie *in vitro* jsou ohledně potenciálu filgotinibu indukovat nebo inhibovat CYP1A2 neprůkazné. Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající interakce se substráty CYP1A2, a proto potenciální *in vivo* účinek souběžné indukce a inhibice CYP1A2 filgotinibem není znám. Doporučuje

se opatrnost při současném podávání filgotinibu se substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem.

Ve studii klinické farmakologie nemělo současné podávání s filgotinibem vliv na farmakokinetiku kombinované antikoncepce obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel, proto se nevyžaduje úprava dávky perorální antikoncepce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby filgotinibem a nejméně 1 týden po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o použití filgotinibu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Na základě pozorování u zvířat může filgotinib způsobovat poškození plodu, a je proto během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se filgotinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Proto se přípravek Jyseleca nemá během kojení podávat.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány snížená fertilita, zhoršení spermatogeneze a histopatologické účinky na samčí reprodukční orgány (viz bod 5.3). Údaje ze dvou specificky zaměřených klinických studií fáze 2 (MANTA a MANTA RAY, n = 240) k vyhodnocení lidské testikulární bezpečnosti u mužů se zánětlivým onemocněním kloubů a se zánětlivým onemocněním střev neukazují rozdíl mezi léčebnými skupinami v podílu pacientů, u kterých došlo k 50 % nebo vyššímu poklesu parametrů spermatu v 13. týdnu (poolovaný primární cílový parametr: filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) a ve 26. týdnu oproti výchozímu stavu. Údaje dále neukázaly napříč léčebnými skupinami žádné relevantní změny v hladinách pohlavních hormonů ani změny parametrů spermatu oproti výchozímu stavu. Celkově tyto klinické údaje nenaznačovaly účinky na testikulární funkci související s filgotinibem.

Studie na zvířatech nenaznačují účinky s ohledem na fertilitu u samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Filgotinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno poučit, že během léčby přípravkem Jyseleca byly hlášeny závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Revmatoidní artritida

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou nauzea (3,5 %), infekce horních cest dýchacích (IHCD, 3,3 %), infekce močových cest (IMC, 1,7 %), závratě (1,2 %) a lymfopenie (1,0 %).

Ulcerózní kolitida

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s ulcerózní kolitidou léčených filgotinibem obecně odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů s revmatoidní artritidou.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky vycházejí z klinických studií (tabulka 2). Nežádoucí účinky jsou níže uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Frekvence ^a	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
Časté	Infekce močových cest (IMC) Infekce horních cest dýchacích (IHCD)
Méně časté	Herpes zoster Pneumonie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté	Lymfopenie
Méně časté	Neutropenie
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Méně časté	Hypercholesterolemie
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Nauzea
<i>Vyšetření</i>	
Méně časté	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi

a Frekvence založená na placebem kontrolovaném období před podáním záchranné léčby (12. týden) sdružená pro pacienty s revmatoidní artritidou ze studií FINCH 1 a 2 a DARWIN 1 a 2, kteří dostávali 200 mg filgotinibu. Frekvence hlášené ve studii SELECTION u pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří dostávali filgotinib 200 mg, byly obecně v souladu s frekvencemi hlášenými ve studiích s revmatoidní artritidou.

Změny laboratorních hodnot

Kreatinin

Při léčbě filgotinibem došlo ke zvýšení koncentrace kreatininu v séru. Ve 24. týdnu ve studiích fáze 3 (FINCH 1, 2 a 3) bylo průměrné zvýšení (SD) koncentrace sérového kreatininu vůči výchozímu stavu 0,07 (0,12) a 0,04 (0,11) mg/dl u filgotinibu 200 mg a 100 mg v příslušném pořadí. Průměrné hodnoty koncentrace kreatininu zůstaly v normálním rozmezí.

Lipidy

Léčba filgotinibem byla spojena s dávkově dependentním zvýšením hladin celkového cholesterolu a HDL, zatímco koncentrace LDL mírně vzrostly. Poměry LDL/HDL zůstaly všeobecně beze změny. Změny lipidů byly pozorovány během prvních 12 týdnů léčby filgotinibem a poté zůstaly stabilní.

Fosfáty v séru

Během léčby filgotinibem se vyskytl pokles hladin fosfátů v séru, který byl obvykle lehký, přechodný nebo intermitentní a závislý na dávce a odezněl bez vysazení léčby. Ve 24. týdnu ve studiích fáze 3 (FINCH 1, 2 a 3) byly hlášeny hodnoty fosfátů v séru nižší než 2,2 mg/dl (dolní limit normálu) u 5,3 % subjektů, kterým byl podáván filgotinib 200 mg a u 3,8 % subjektů, kterým byl podáván filgotinib 100 mg; nebyly hlášeny hodnoty nižší než 1,0 mg/dl.

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 se základními DMARD (FINCH 1 a FINCH 2) byly během 12 týdnů hlášeny hodnoty fosfátů v séru nižší než 2,2 mg/dl ve skupině s placebem v 1,6 %, ve skupině s filgotinibem 200 mg ve 3,1 % a ve skupině s filgotinibem 200 mg ve 2,4 %.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Revmatoidní artritida

V placebem kontrolovaných studiích se základními DMARD (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 a DARWIN 2) byla frekvence infekce během 12 týdnů ve skupině užívající 200 mg filgotinibu 18,1 % v porovnání s 13,3 % ve skupině s placebem. V MTX kontrolované studii FINCH 3 byla frekvence infekce během 24 týdnů 25,2 % ve skupině užívající 200 mg filgotinibu 200 a 23,1 % ve skupině užívající 200 mg filgotinibu plus MTX v porovnání s 24,5 % ve skupině MTX. Celková míra incidence infekcí upravená podle expozice (EAIR) infekcí pro skupinu užívající 200 mg filgotinibu 200 mg ve všech sedmi klinických studiích fáze 2 a 3 (2 267 pacientů) byla 26,5 na 100 pacientoroků expozice (PYE).

V placebem kontrolovaných studiích se základními DMARD byla frekvence závažné infekce během 12 týdnů ve skupině užívající 200 mg filgotinibu 1,0 % v porovnání s 0,6 % ve skupině s placebem. V MTX kontrolované studii FINCH 3 byla frekvence závažné infekce během 24 týdnů 1,4 % ve skupině monoterapie 200 mg filgotinibu a 1,0 % ve skupině užívající filgotinib 200 mg plus MTX v porovnání s 1,0 % ve skupině s MTX. Celková EAIR závažných infekcí pro skupinu užívající 200 mg filgotinibu ve všech sedmi klinických studiích fáze 2 a 3 (2 267 pacientů) byla 1,7 na 100 pacientoroků expozice (PYE). Nejčastější závažnou infekcí byla pneumonie. EAIR závažných infekcí zůstávala při dlouhodobé expozici stabilní.

V klinických studiích revmatoidní artritidy u pacientů ve věku nad 75 let byl vyšší výskyt závažných infekcí, ačkoliv údaje jsou omezené.

V placebem kontrolovaných studiích se základními DMARD byla frekvence infekčních ADR během 12 týdnů léčby 200 mg filgotinibu v porovnání s placebem následující: IHCD (3,3 % *versus* 1,8 %), IMC (1,7 % *versus* 0,9 %), pneumonie (0,6 % *versus* 0,4 %) a herpes zoster (0,1 % *versus* 0,3 %). Většina případů herpes zoster zahrnovala jediný dermatom a byla nezávažná. Celková EAIR herpes zoster ve všech sedmi klinických studiích fáze 2 a fáze 3 (celkem 2 267 pacientů s 200 mg a celkem 1 647 pacientů s 100 mg) byla 1,6 na 100 pacientoroků ve skupině s 200 mg a 1,1 na 100 pacientoroků ve skupině s 100 mg.

Ulcerózní kolitida

Typy závažných infekcí v klinických studiích ulcerózní kolitidy byly obecně podobné těm, které byly hlášeny v klinických studiích revmatoidní artritidy se skupinami léčenými filgotinibem v monoterapii.

Ve dvou placebem kontrolovaných indukčních studiích byla frekvence závažných infekcí 0,6 % ve skupině s filgotinibem 200 mg, 1,1 % ve skupině s filgotinibem 100 mg a 1,1 % ve skupině s placebem. V placebem kontrolované udržovací studii byla frekvence závažných infekcí ve skupině s filgotinibem 200 mg 1 % v srovnání s 0 % v příslušné skupině s placebem. Ve skupině s filgotinibem 100 mg v udržovací studii byla frekvence závažných infekcí 1,7 % v srovnání s 2,2 % v příslušné placebové skupině.

Oportunní infekce (s výjimkou TBC)

V placebem kontrolovaných klinických studiích revmatoidní artritidy se základními DMARD se během 12 týdnů neobjevily případy oportunní infekce ve skupině užívající 200 mg filgotinibu ani ve skupině placeba. V MTX kontrolované studii FINCH 3 byla frekvence oportunních infekcí během 24 týdnů 0 ve skupině monoterapie 200 mg filgotinibu, 0,2 % ve skupině užívající 200 mg filgotinibu plus MTX a 0 ve skupině s MTX. Celková EAIR oportunních infekcí pro skupinu užívající 200 mg filgotinibu ve všech sedmi klinických studiích revmatoidní artritidy fáze 2 a 3 (2 267 pacientů) byla 0,1 na 100 pacientoroků expozice (PYE).

Nauzea

Nauzea byla obecně přechodná a byla hlášena během prvních 24 týdnů léčby filgotinibem.

Kreatinfosfokináza

Dávkově dependentní zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK) byla pozorována během prvních 12 týdnů léčby filgotinibem a hladiny poté zůstaly stabilní. Ve 24. týdnu ve studiích fáze 3 (FINCH 1, 2 a 3) bylo průměrné zvýšení (SD) CPK vůči výchozímu stavu -16 (449), 61 (260) a 33 (80) U/l u placeba, 200 mg a 100 mg filgotinibu v příslušném pořadí.

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 se základními DMARD (FINCH 1 a FINCH 2) během 12 týdnů byla hlášena zvýšení hladin CPK $>5 \times$ horní hranice normy (ULN) u 0,5 %, 0,3 % a 0,3 % pacientů ve skupinách placeba, užívajících 200 mg a 100 mg filgotinibu v příslušném pořadí. Většina zvýšení $>5 \times$ ULN nevyžadovala přerušování léčby.

Zkušenosti z dlouhodobých prodloužených studií

Revmatoidní artritida

V dlouhodobé prodloužené studii DARWIN 3 mezi pacienty zařazenými ze studie DARWIN 1 (n = 497), 238 pacientů dostávalo 200 mg filgotinibu jednou denně po mediánu doby 4,4 roku; z pacientů zařazených ze studie DARWIN 2 (n = 242) 234 pacientů dostávalo filgotinib 200 mg jednou denně po mediánu doby 4,4 roku. V dlouhodobé prodloužené studii FINCH 4 dostávalo 1 530 pacientů filgotinib 200 mg jednou denně a 1 199 pacientů dostávalo filgotinib 100 mg jednou denně po dobu s mediánem trvání 1,5 roku. Bezpečnostní profil filgotinibu byl podobný profilu ve studiích fáze 2 a 3.

Ulcerózní kolitida

Pacienti, kteří se účastnili studie SELECTION, dostávali v dlouhodobé prodloužené studii (SELECTION LTE) filgotinib 200 mg (N = 871) s mediánem trvání léčby 55 týdnů, filgotinib 100 mg (N = 157) s mediánem trvání léčby 36 týdnů nebo placebo (N = 133) s mediánem trvání léčby 32 týdnů. Bezpečnostní profil filgotinibu byl podobný jako v indukční a udržovací studii SELECTION.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Filgotinib byl v klinických studiích podáván jednorázově a jednou denně až do dávky 450 mg bez výskytu toxicity omezující dávku. Nežádoucí účinky byly srovnatelné s těmi, které byly pozorovány při nižších dávkách, a nebyla pozorována žádná specifická toxicita. Farmakokinetické údaje po jednorázové dávce 100 mg filgotinibu u zdravých subjektů naznačují, že přibližně 50 % podané dávky je eliminováno během 24 hodin po podání a 90 % dávky je eliminováno během 72 hodin. V případě předávkování se doporučuje monitorování pacienta s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků. Léčba předávkování filgotinibem zahrnuje všeobecná podpůrná opatření včetně monitorování základních životních funkcí a dle sledování klinického stavu pacienta. Není známo, zda lze filgotinib odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA45

Mechanismus účinku

Filgotinib je reverzibilní inhibitor skupiny JAK a kompetitor adenosintrifosfátu (ATP). JAK jsou nitrobuněčné enzymy, které přenáší signály vycházející z interakcí cytokinu nebo receptoru růstového

faktoru na buněčnou membránu. JAK1 je důležitý při zprostředkování signálů zánětlivých cytokinů, JAK2 při zprostředkování myelopoézy a erytropoézy a JAK3 hraje klíčovou roli v imunitní homeostáze a lymfopoéze. V průběhu signální dráhy dochází k fosforylaci JAK a aktivaci převodníků signálu a aktivátorů transkripce (STAT), které modulují nitrobuněčnou aktivitu včetně genové exprese. Filgotinib moduluje tyto signální dráhy tím, že brání fosforylaci a aktivaci STAT. V biochemických testech filgotinib přednostně inhiboval aktivitu JAK1 a vykazoval >5násobně vyšší účinnost filgotinibu pro JAK1 než pro JAK2, JAK3 a TYK2. V buněčných testech u lidí filgotinib přednostně inhiboval podrázenou signalizaci receptorů heterodimerického cytokinu pro (IL)-2, IL-4 a IL-15 zprostředkovanou JAK1/JAK3, IL-6 zprostředkovaný JAK1/2 a interferony typu I zprostředkované JAK1/TYK2, s funkční selektivitou před receptory cytokinu, které signalizují prostřednictvím párů JAK2 nebo JAK2/TYK2. GS-829845, primární metabolit filgotinibu, byl přibližně 10krát méně aktivní než filgotinib v testech *in vitro*, zatímco vykazoval podobnou preferenční inhibiční aktivitu JAK1. V modelu na potkanech *in vivo* byl celkový farmakodynamický účinek převážně určován metabolitem.

Farmakodynamické účinky

Inhibice fosforylace STAT1 indukované IL-6

Podání filgotinibu způsobilo dávkově dependentní inhibici fosforylace STAT1 indukované IL-6 v plné krvi zdravých subjektů. Podání filgotinibu neovlivňovalo fosforylaci STAT5 indukovanou GF-CSF spojenou s JAK2.

Imunoglobuliny

Ve studiích FINCH 1, 2 a 3 zůstaly medián a rozpětí mezi interkvartily pro sérové hodnoty IgG, IgM a IgA v normálních referenčních rozmezích během 24 týdnů léčby filgotinibem u pacientů s revmatoidní artritidou a během 58 týdnů léčby pacientů s ulcerózní kolitidou.

Hematologické účinky

Ve studiích FINCH 1, 2 a 3 u pacientů s revmatoidní artritidou byla léčba filgotinibem spojena s malým, přechodným zvýšením průměrné hodnoty ALC, která zůstala v normálním referenčním rozmezí a postupně se vrátila na výchozí hodnoty nebo do jejich blízkosti při pokračující léčbě do 12. týdne. Ve studiích FINCH 1, 2 a 3 zůstaly hodnoty mediánu hemoglobinu stabilní v normálních referenčních rozmezích během 24 týdnů léčby filgotinibem. Došlo k mírnému poklesu hodnot mediánu počtu krevních destiček během prvních 4 týdnů léčby filgotinibem a hodnoty poté zůstaly během 24 týdnů stabilní. Medián počtu krevních destiček zůstaly v normálním rozpětí.

Ve studii SELECTION u pacientů s ulcerózní kolitidou zůstal medián hodnot hemoglobinu stabilní po dobu 58 týdnů léčby filgotinibem.

C-reaktivní protein

Poklesy C-reaktivního proteinu v séru byly nejdříve pozorovány za 2 týdny po zahájení léčby filgotinibem a udržovaly se po 24 týdnů léčby u pacientů s revmatoidní artritidou a po dobu 58 týdnů léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost a bezpečnost filgotinibu podávaného jednou denně byla hodnocena ve třech studiích fáze 3 (FINCH 1, 2 a 3). Jednalo se o randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studie u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou podle kritérií American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 [Americká revmatologická kolej / Evropská liga proti revmatismu].

FINCH 1 byla 52týdenní studie s 1 755 pacienty s revmatoidní artritidou, kteří měli neadekvátní odpověď na MTX. Pacienti dostávali 200 mg filgotinibu jednou denně, 100 mg filgotinibu jednou denně, adalimumab každé 2 týdny nebo placebo, vše přidáno ke stabilnímu MTX na pozadí. V 24. týdnu byli pacienti dostávající placebo znovu randomizováni na 100 mg filgotinibu nebo 200 mg

jednou denně až do 52. týdne. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 ve 12. týdnu.

FINCH 2 byla 24týdenní studie s 448 pacienty s revmatoidní artritidou, kteří měli neadekvátní odpověď na bDMARD. Pacienti dostávali 200 mg filgotinibu jednou denně, 100 mg filgotinibu jednou denně nebo placebo, vše s pokračující stabilní dávkou konvenčních syntetických DMARD (csDMARD: MTX, hydroxychlorochin, sulfasalazin nebo leflunomid) na pozadí. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 ve 12. týdnu.

FINCH 3 byla 52týdenní studie s 1 249 pacienty s revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX. Pacienti dostávali 200 mg filgotinibu jednou denně plus MTX jednou týdně, 100 mg filgotinibu jednou denně plus MTX jednou týdně, 200 mg filgotinibu (monoterapie) jednou denně nebo MTX (monoterapie) jednou týdně. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 ve 24. týdnu.

Klinická odpověď

Vyšší míry odpovědí v porovnání s placebem nebo MTX byly pozorovány ve 2. týdnu u ACR20 a odpovědi se udržely až do 52. týdne.

Léčba 200 mg filgotinibu vedla ke zlepšení ve všech individuálních komponentách ACR včetně počtu bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení pacientem a lékařem, podle Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), hodnocení bolesti a CRP vysoké senzitivity v porovnání s placebem nebo MTX. Ve dvou ze studií fáze 3 (FINCH 1 a FINCH 2) bylo provedeno srovnání (versus placebo) navíc s MTX nebo csDMARD (viz výše).

Nízká aktivita onemocnění a remise

V rámci studií 3. fáze dosáhl významně vyšší podíl pacientů léčených filgotinibem 200 mg plus MTX nebo jiným csDMARD nízké aktivity onemocnění a/nebo remise (DAS28-CRP $\leq 3,2$ a DAS28-CRP $< 2,6$) ve 12. a 24. týdnu v porovnání s placebem nebo MTX. Filgotinib 200 mg byl neinferiorní vůči adalimumabu ve 12. týdnu pro DAS28-CRP $\leq 3,2$ ve FINCH 1 (tabulka 3).

Tabulka 3: Klinická odpověď ve 12., 24. a 52. týdnu ve studii FINCH 1, 2 a 3

Léčba	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Dosud neléčení MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
n	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Týden											
ACR20 (procento pacientů)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	–	–	–	–	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (procento pacientů)											
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 (procento pacientů)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP $\leq 3,2$ (procento pacientů)											
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

Léčba	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Dosud neléčení MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
n	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
DAS28-CRP <2,6 (procento pacientů)											
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, změna vůči výchozímu stavu (průměrná)											
12	-26,0 ^{†††}	-23,3 ^{†††}	-23,5	-20,3	-26,2 ^{†††}	-23,8 ^{†††}	-17,3	-27,8 ^{†††}	-26,1 ^{†††}	-27,5 ^{†††}	-22,7
24	-30,6 ^{†††}	-28,6 ^{†††}	-28,4	-26,3	-30,9 ^{†††}	-27,8 ^{††}	-25,4	-31,3 ^{†††}	-30,0 ^{†††}	-31,3 ^{†††}	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	–	–	–	–	-33,8 ^{†††}	-31,9 [†]	-33,6 ^{†††}	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: biologický DMARD; csDMARD: konvenční syntetický DMARD; DMARD: onemocnění modifikující antirevmatický přípravek; FIL: filgotinib; IR: neadekvátní respondér; mono: monoterapie; MTX: methotrexát; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vůči placebo (vůči MTX pro FINCH 3) (statisticky významný rozdíl s úpravou vícenásobnosti).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vůči placebo (vůči MTX pro FINCH 3) (nominální hodnota p).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ vůči adalimumabu pro FINCH 1 (test neinferiority, statisticky významný rozdíl s úpravou vícenásobnosti) (analyzováno pouze pro párová srovnání DAS28-CRP $\leq 3,2$ a $<2,6$).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ vůči adalimumabu pro FINCH 1 (test neinferiority, nominální hodnota p) (analyzováno pouze pro párová srovnání DAS28-CRP $\leq 3,2$ a $<2,6$).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ vůči adalimumabu pro FINCH 1 (test superiority, nominální hodnota p) (analyzováno pro ACR20/50/70 a pouze pro párová srovnání DAS28-CRP $\leq 3,2$ a $<2,6$).

Poznámka: Srovnání byla prováděna nad rámec stabilního pozadí MTX (FINCH 1) nebo csDMARD (FINCH 2).

Rentgenová odpověď

Inhibice progresse strukturálního poškození kloubu byla hodnocena pomocí modifikovaného celkového Sharp skóre (*modified Total Sharp Score*, mTSS) a jeho komponent, skóre eroze a skóre zúžení kloubního prostoru ve 24. a 52. týdnu ve FINCH 1 a FINCH 3.

U pacientů, kteří měli neadekvátní odpověď na MTX, léčba filgotinibem plus MTX vedla ke statisticky významné inhibici progresse strukturálního poškození kloubu v porovnání s placebem plus MTX ve 24. týdnu (tabulka 4). Analýzy skóre eroze a zúžení kloubního prostoru byly v souladu s celkovými skóre.

Tabulka 4: Radiografická odpověď ve 24. a 52. týdnu ve studii FINCH 1 a 3

Léčba	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Dosud neléčení MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
n	475	480	325	475	416	207	210	416
Týden								
Modifikované celkové Sharp skóre (mTSS), průměrná (SD) změna vůči výchozímu stavu								
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)
Podíl pacientů bez radiografické progresse^a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: neadekvátní respondér; mono: monoterapie; MTX: methotrexát; PBO: placebo.

^a Bez progresse je definováno jako změna mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vůči placebo (statisticky významný rozdíl s úpravou vícenásobnosti).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vůči placebo (vůči MTX pro FINCH 3) (nominální hodnota p).

Odpověď fyzických funkcí a výsledky týkající se zdravotního stavu

Léčba filgotinibem 200 mg vedla k významnému zlepšení fyzické funkce, která byla měřena od výchozího stavu jako HAQ-DI (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Průměrná změna vůči výchozímu stavu u HAQ-DI ve 12., 24. a 52. týdnu ve studii FINCH 1, 2 a 3

Léčba	Průměrná změna od výchozího stavu										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Dosud neléčení MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
n	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Týden											
Dotazník hodnocení zdravotního stavu – index zdravotního postižení (HAQ-DI)											
Výchozí skóre	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69***	-0,56***	-0,61	-0,42	-0,55***	-0,48***	-0,23	-0,85†††	-0,77†††	-0,76†††	-0,61
24	-0,82†††	-0,75†††	-0,78	-0,62	-0,75†††	-0,60††	-0,42	-0,94***	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	–	–	–	–	-1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: biologický DMARD; csDMARD: konvenční syntetický DMARD; DMARD: onemocnění modifikující antirevmatický přípravek; FIL: filgotinib; IR: neadekvátní respondér; mono: monoterapie; MTX: methotrexát; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vůči placebo (statisticky významný rozdíl s úpravou vícenásobnosti).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vůči placebo (vůči MTX pro FINCH 3) (nominální hodnota p).

Výsledky zdravotního stavu byly hodnoceny pomocí průzkumu zdravotního stavu v krátkém formuláři (Short Form health survey, SF-36). Pacienti léčení filgotinibem 200 mg plus MTX nebo jiným csDMARD vykazovali číselně větší zlepšení vůči výchozímu stavu v souhrnném skóre fyzické komponenty SF-36 a také ve funkčním hodnocení skóre únavy-terapie chronického onemocnění (FACIT-F) ve 12. a 24. týdnu v porovnání s placebem plus MTX/csDMARG nebo MTX.

Dlouhodobá účinnost

V dlouhodobé, otevřené prodloužené studii fáze 2 (DARWIN 3) byly pozorovány pokračující a trvalé odpovědi, kdy se odpovědi ACR20/50/70 udržely až 3 roky u pacientů, kteří dostávali 200 mg filgotinibu jako monoterapii nebo s MTX.

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost filgotinibu podávaného jednou denně byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované kombinované studii fáze 2b/3 (SELECTION) u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo Clinic skóre 6 až 12; endoskopické subskóre ≥ 2 ; subskóre rektálního krvácení ≥ 1 ; subskóre frekvence stolice ≥ 1 ; a subskóre celkového hodnocení lékaře ≥ 2). Studie SELECTION zahrnovala dvě indukční studie (UC-1 a UC-2) následované udržovací studií (UC-3) s celkovou délkou léčby 58 týdnů. Pacienti mohli užívat stabilní dávky souběžné terapie ulcerózní kolitidy, včetně perorálních aminosalicylátů, perorálních kortikosteroidů (dávka ekvivalentní prednisonu až 30 mg/den) a imunomodulátorů (azathioprin, 6 MP nebo methotrexát).

UC-1 byla 11týdenní indukční studie u 659 pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří dosud nebyli léčeni biologickou léčbou a nedostatečně odpovídali na léčbu kortikosteroidy nebo imunomodulátory, přestali na tuto léčbu odpovídat nebo ji netolerovali. Pacienti dostávali filgotinib 200 mg jednou denně (N = 245), filgotinib 100 mg jednou denně (N = 277) nebo placebo (N = 137). Na počátku mělo 56 % pacientů endoskopické subskóre 3; 24 % pacientů dostávalo pouze perorální kortikosteroidy, 23 % pouze imunomodulátory, 7 % kortikosteroidy a imunomodulátory a 47 % nedostávalo ani kortikosteroidy, ani imunomodulátory.

UC-2 byla 11týdenní indukční studie u 689 pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří již byli léčeni biologickou léčbou a nedostatečně odpovídali na léčbu blokátorem tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) nebo vedolizumabem, přestali na tuto léčbu odpovídat nebo ji netolerovali. Pacienti dostávali filgotinib 200 mg jednou denně (N = 262), filgotinib 100 mg jednou denně (N = 285) nebo placebo (N = 142). Na začátku studie mělo 78 % pacientů endoskopické subskóre 3; u 85 % pacientů selhalo užívání alespoň 1 předchozího blokátoru TNF, u 52 % selhalo užívání vedolizumabu a u 43 % selhalo užívání alespoň 1 blokátoru TNF a vedolizumabu; 36 % pacientů užívalo pouze perorální kortikosteroidy, 13 % pouze imunomodulátory, 10 % kortikosteroidy a imunomodulátory a 41 % neužívalo ani kortikosteroidy, ani imunomodulátory.

Primárním cílovým parametrem ve studiích UC-1 a UC-2 byl podíl pacientů, který dosáhl klinické remise v 10. týdnu. Klinická remise byla definována jako endoskopické subskóre MCS 0 nebo 1 (endoskopické subskóre 0 definováno jako normální nebo neaktivní onemocnění a subskóre 1 definováno jako přítomnost erytému, snížená cévní kresba a žádná křehkost), subskóre rektálního krvácení 0 (žádné rektální krvácení) a alespoň jednobodové snížení subskóre frekvence stolice oproti výchozímu stavu, aby bylo dosaženo 0 nebo 1 bodu. Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly remisi MCS, endoskopickou remisi a histologickou remisi v 10. týdnu.

UC-3 byla 47týdenní udržovací studie u 558 pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří v 10. týdnu dosáhli klinické odpovědi nebo remise u filgotinibu ve studii UC-1 (N = 320) nebo UC-2 (N = 238). Klinická odpověď byla definována jako pokles MCS o ≥ 3 body a ≥ 30 % pokles oproti výchozí hodnotě s doprovodným poklesem subskóre rektálního krvácení o ≥ 1 bod nebo s absolutním subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1 bod. Pacienti byli v 11. týdnu znovu randomizováni k podávání indukční dávky filgotinibu nebo placebo do 58. týdne. Stejně jako ve studiích UC-1 a UC-2 směli pacienti užívat stabilní dávky perorálních aminosalicylátů nebo imunomodulátorů; tři týdny po vstupu do této studie však bylo nutné kortikosteroidy vysadit. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, který dosáhl klinické remise v 58. týdnu. Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti byly remise MCS, trvalá klinická remise, klinická remise bez kortikosteroidů po dobu 6 měsíců, endoskopická remise a histologická remise v 58. týdnu.

Klinické výsledky

V rámci studií UC-1 a UC-2 dosáhl významně větší podíl pacientů užívající filgotinib 200 mg klinické remise v 10. týdnu ve srovnání s placebem (tabulka 6). Významně větší podíl pacientů užívající filgotinib 200 mg, kteří dosud nebyli léčeni biologickou léčbou (UC-1), dosáhl v 10. týdnu remise MCS, endoskopické remise a histologické remise ve srovnání s placebem (tabulka 6).

Účinnost ve skupině s filgotinibem 100 mg ve srovnání s placebem nebyla v 10. týdnu statisticky významná jak ve studii UC-1, tak ani ve studii UC-2.

Tabulka 6: Podíl pacientů, kteří v 10. týdnu dosáhli cílových parametrů účinnosti v indukčních studiích UC-1 a UC-2

Cílový parametr n (%)	UC-1 Dosud neléčení biologickou léčbou n = 659			UC-2 Dříve léčení biologickou léčbou ^a n = 689		
	FIL 200 mg n = 245	Placebo n = 137	Rozdíl v léčbě a 95% CI	FIL 200 mg n = 262	Placebo n = 142	Rozdíl v léčbě a 95% CI
Klinická remise^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %; 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %; 12,8 %) p = 0,0103
Selhání jak TNF tak i vedolizumabu ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS remise^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %; 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1 %; 10,7 %)

Cílový parametr n (%)	UC-1 Dosud neléčení biologickou léčbou n = 659			UC-2 Dříve léčení biologickou léčbou ^a n = 689		
	FIL 200 mg n = 245	Placebo n = 137	Rozdíl v léčbě a 95% CI	FIL 200 mg n = 262	Placebo n = 142	Rozdíl v léčbě a 95% CI
Endoskopická remise ^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %; 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5 %; 5,1 %)
Histologická remise ^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %; 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %; 18,6 %)

CI: Interval spolehlivosti; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

- a Dříve léčení biologickou léčbou = Pacienti, u kterých byla dříve prokázána nedostatečná odpověď na léčbu blokátorem TNF nebo vedolizumabem, přestali na tuto léčbu odpovídat nebo léčbu netolerovali.
- b Primární cílový parametr. Klinická remise byla definována jako endoskopické subscore MCS 0 nebo 1 (endoskopické subscore 0 definováno jako normální nebo neaktivní onemocnění a subscore 1 definováno jako přítomnost erytému, snížená cévní kresba a žádná křehkost), subscore rektálního krvácení 0 (žádné rektální krvácení) a alespoň jednobodové snížení subscore frekvence stolice oproti výchozí hodnotě, aby bylo dosaženo 0 nebo 1 bodu.
- c Analýza podskupiny založená na pacientech s předchozím selháním léčby, jak blokátorem TNF tak i vedolizumabem.
- d Remise MCS byla definována jako MCS ≤ 2 bez jednotlivých dílčích skóre > 1.
- e Endoskopická remise byla definována jako endoskopické subscore MCS 0.
- f Histologická remise byla hodnocena pomocí Geboesova histologického skóre a definována jako stupeň 0 ≤ 0,3; stupeň 1 ≤ 1,1; stupeň 2a ≤ 2A,3; stupeň 2b 2B,0; stupeň 3 3,0; stupeň 4 4,0 a stupeň 5 5,0.

Podíl pacientů ve studiích UC-1 a UC-2, kteří dosáhli klinické odpovědi v 10.týdnu, byl 66,5 %, resp. 53,1 % u pacientů, kteří dostávali filgotinib 200 mg ve srovnání s 46,7 %, resp. 17,6 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

V udržovací studii (UC-3) dosáhl v 58. týdnu klinické remise významně větší podíl pacientů, kteří dostávali filgotinib 200 mg nebo filgotinib 100 mg, ve srovnání s placebem. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, je uveden v tabulce 7. Významně větší podíl pacientů, kteří dostávali filgotinib 200 mg, dosáhl v 58. týdnu MCS remise, trvalé klinické remise, 6měsíční klinické remise bez kortikosteroidů, endoskopické remise a histologické remise ve srovnání s placebem.

Klíčové sekundární výsledky účinnosti léčby filgotinibem 100 mg ve srovnání s placebem nebyly v 58. týdnu statisticky významné.

Tabulka 7: Podíl pacientů, kteří v 58. týdnu dosáhli cílových parametrů účinnosti v udržovací studii UC-3

Cílový parametr n (%)	Indukční FIL 200 mg		
	FIL 200 mg n = 199	Placebo n = 98	Rozdíl v léčbě a 95% CI
Klinická remise ^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %; 35,9 %) p < 0,0001
Dosud neléčení biologickou léčbou	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Dříve léčení biologickou léčbou	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS remise ^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %; 35,0 %) p < 0,0001

Cílový parametr n (%)	Indukční FIL 200 mg		
	FIL 200 mg n = 199	Placebo n = 98	Rozdíl v léčbě a 95% CI
Trvalá klinická remise^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %; 20,6 %) p = 0,0024
Dosud neléčení biologickou léčbou	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Dříve léčení biologickou léčbou	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6 měsíců klinické remise bez kortikosteroidů^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %; 33,9 %) p = 0,0055
Dosud neléčení biologickou léčbou	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Dříve léčení biologickou léčbou	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopická remise^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %; 17,1 %) p = 0,0157
Histologická remise^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %; 35,2 %) p < 0,0001

CI: Interval spolehlivosti; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

- a Primární cílový parametr. Klinická remise byla definována jako endoskopické subscore MCS 0 nebo 1 (endoskopické subscore 0 definováno jako normální nebo neaktivní onemocnění a subscore 1 definováno jako přítomnost erytému, snížená cévní kresba a žádná křehkost), subscore rektálního krvácení 0 (žádné rektální krvácení) a alespoň jednobodové snížení subscore frekvence stolice oproti indukční výchozí hodnotě, aby bylo dosaženo 0 nebo 1 bodu.
- b Analýza podskupin na základě účasti pacienta ve studii UC-1 (dosud neléčený biologickou léčbou) nebo ve studii UC-2 (dříve léčený biologickou léčbou; blokátor TNF a/nebo vedolizumab).
- c Remise MCS byla definována jako MCS ≤ 2 bez jednotlivých dílčích skóre > 1.
- d Trvalá klinická remise byla definována jako klinická remise v 10. a 58. týdnu.
- e 6měsíční klinická remise bez kortikosteroidů byla definována jako klinická remise v 58. týdnu u pacientů, kteří na začátku studie UC-3 užívali kortikosteroidy a kteří nedostávali kortikosteroidy nejméně 6 měsíců před 58. týdnem.
- f Endoskopická remise byla definována jako endoskopické subscore MCS 0.
- g Histologická remise byla hodnocena pomocí Geboesova histologického skóre a definována jako stupeň 0 ≤ 0,3; stupeň 1 ≤ 1,1; stupeň 2a ≤ 2A,3; stupeň 2b 2B,0; stupeň 3 3,0; stupeň 4 4,0 a stupeň 5 5,0.

Endoskopická odpověď

Endoskopická odpověď byla definována jako endoskopické subscore 0 nebo 1. Podíl pacientů ve studiích UC-1 a UC-2, kteří dosáhli endoskopické odpovědi, byl v 10. týdnu 33,9 %, resp. 17,2 % u pacientů, kteří dostávali filgotinib 200 mg ve srovnání s 20,4 %, resp. 7,7 % u pacientů, kteří dostávali placebo. Ve studii UC-3 dosáhlo endoskopické odpovědi v 58. týdnu 40,7 % pacientů, kteří dostávali filgotinib 200 mg oproti 15,3 % pacientů, kteří dostávali placebo.

Výsledky kvality života podmíněné zdravím (HRQoL)

Pacienti, kteří dostávali filgotinib 200 mg, zaznamenali v 10. týdnu ve studiích UC-1 a UC-2 a v 58. týdnu ve studii UC-3 zvýšení (zlepšení) celkového skóre a skóre všech čtyř domén dotazníku Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ([IBDQ] střevních příznaků, systémových funkcí, emočních funkcí a sociálních funkcí).

Dlouhodobá udržovací studie

Pacienti, kteří nedosáhli klinické odpovědi nebo remise v 10. týdnu ve studii UC-1 nebo UC-2, měli možnost dostávat filgotinib 200 mg v otevřené studii SELECTION LTE. Po 12 týdnech další léčby filgotinibem 200 mg ve studii SELECTION LTE dosáhl podíl pacientů ze studií UC-1 a UC-2 částečné remise MCS (17,1 % (12/70), resp. 16,7 % (15/90)) a částečné odpovědi MCS (65,7 % (46/70), resp. 62,2 % (56/90)). Parciální remise MCS byla definována jako parciální MCS ≤ 1 a parciální odpověď MCS byla definována jako snížení parciálního MCS o ≥ 2 a alespoň 30 % snížení oproti indukčnímu výchozímu skóre s doprovodným snížením subscore rektálního krvácení o ≥ 1 nebo s absolutním subscore rektálního krvácení 0 nebo 1.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s filgotinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě chronické idiopatické artritidy (včetně revmatoidní artritidy, ankylozující spondylartritidy, psoriatické artritidy a juvenilní idiopatické artritidy) a u ulcerózní kolitidy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se filgotinib rychle absorboval a jeho střední maximální koncentrace v plazmě byla pozorována za 2 až 3 hodiny po dávce při vícenásobném dávkování; střední maximální koncentrace v plazmě jeho primárního metabolitu GS-829845 byly pozorovány za 5 hodin po dávce po vícenásobném podání. Expozice filgotinibu a GS-829845 (AUC) a C_{max} byly podobné u zdravých dospělých subjektů a pacientů s revmatoidní artritidou i s ulcerózní kolitidou. Expozice filgotinibu a GS-829845 (AUC) a C_{max} jsou přímo úměrné dávce v terapeutickém rozmezí dávek. Koncentrací filgotinibu v ustáleném stavu se dosahuje za 2–3 dny se zanedbatelnou akumulací po podávání jednou denně. Koncentrací GS-829845 v ustáleném stavu se dosahuje za 4 dny s přibližně 2násobnou akumulací po podávání filgotinibu jednou denně.

Při expozicích, kdy byl filgotinib podáván s vysokotučnými nebo nízkotučnými jídly v porovnání se stavem po lačnění, se neobjevily žádné klinicky důležité rozdíly. Filgotinib může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Farmakokinetické parametry filgotinibu a GS-829845 po expozici v ustáleném stavu jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Farmakokinetické parametry více dávek filgotinibu a přípravku GS-829845 po perorálním podání 200 mg filgotinibu s jídlem nebo bez jídla u pacientů

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

CV: variační koeficient

a Z intenzivní analýzy FK populace studií FINCH 1, FINCH 2 a FINCH 3 u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří dostávají 200 mg filgotinibu jednou denně.

b Z intenzivní analýzy PK populace studie SELECTION u pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří dostávají 200 mg filgotinibu jednou denně.

c n=37

d n=33

e n=13

f n=12

g n=11

Distribuce

Filgotinib a GS-829845 se málo vážou na proteiny v lidské plazmě (vazba 55–59 % a 39–44 % v prvním a druhém případě). Poměr filgotinibu v krvi a plazmě se pohyboval od 0,85 do 1,1, což nenaznačuje na preferenční distribuci filgotinibu a GS-829845 do krevních buněk. Filgotinib a GS-829845 jsou substráty transportéru P-gp.

Biotransformace

Filgotinib je ve velké míře metabolizován, kdy se přibližně 9,4 % a 4,5 % perorálně podané dávky vyloučí jako nezměněný filgotinib močí a stolicí. Filgotinib je primárně metabolizován

prostřednictvím CES2 a v menším rozsahu pomocí CES1. Jak CES2, tak CES1 tvoří GS-829845, aktivní cirkulující metabolit, který je přibližně 10krát méně silný než mateřská sloučenina. V klinické farmakologické studii představovaly filgotinib a GS-829845 většinu radioaktivity obíhající v plazmě (2,9 % v prvním a 92 % v druhém případě). Nebyly rozpoznány žádné jiné hlavní metabolity.

Protože k účinnosti přispívá jak filgotinib, tak GS-829845, jejich expozice byly zkombinovány do jednoho parametru, AUC_{eff} . AUC_{eff} je součet AUC filgotinibu a GS-829845, korigovaný podle jejich příslušných molekulových hmotností a mocností.

Eliminace

Přibližně 87 % podané dávky bylo eliminováno močí jako filgotinib a jeho metabolity, zatímco 15 % dávky bylo eliminováno stolicí. GS-829845 představoval přibližně 54 % a 8,9 % dávky, získané z moči a stolice. Průměrné terminální poločasy filgotinibu a GS-829845 byly přibližně 7 a 19 hodin v uvedeném pořadí.

Jiné zvláštní populace

Hmotnost, pohlaví, rasa a věk

Tělesná hmotnost, pohlaví, rasa a věk neměly klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku (AUC) filgotinibu nebo GS-829845.

Starší pacienti

Mezi staršími pacienty ve věku ≥ 65 let a dospělými pacienty ve věku < 65 let nebyly žádné klinicky významné rozdíly v průměrných expozicích filgotinibu a GS-829845 (AUC a C_{max}).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika filgotinibu a GS-829845 nebyla dotčena u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 60 až < 90 ml/min). U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 30 až < 60 ml/min) byla pozorována zvýšená expozice (AUC) filgotinibu, GS-829845 a kombinované AUC_{eff} (≤ 2 násobně). U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 15 až < 30 ml/min) vzrostla expozice filgotinibu (AUC) 2,2násobně a expozice GS-829845 se významně zvýšila 3,5krát, což vedlo k 3násobnému zvýšení AUC_{eff} . Farmakokinetika filgotinibu nebyla studována u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min).

Porucha funkce jater

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny expozic (AUC) filgotinibu a GS-829845 individuálně ani jejich kombinované expozice (AUC_{eff}) u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha). Farmakokinetika filgotinibu nebyla studována u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha).

Účinky filgotinibu na jiné léčivé přípravky

Potenciální interakce mezi filgotinibem a společně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 9 níže (zvýšení je označeno „↑“, snížení „↓“, žádná změna „↔“; meze žádné změny jsou 70–143 %, pokud není uvedeno jinak).

Tabulka 9: Studie interakcí s filgotinibem¹

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí / Možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentní změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s filgotinibem
ANTIINFECTIVA		
Antimykobakteriální přípravky		
Rifampicin (600 mg jednou denně) ² (Indukce P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
Antimykotika		
Itrakonazol (200 mg jednorázová dávka) ³ (Inhibice P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
LÁTKY SNIŽUJÍCÍ TVORBU ŽALUDEČNÍCH KYSELIN		
Famotidin (40 mg dvakrát denně) ² (Zvyšuje pH žaludku)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
Omeprazol (40 mg jednou denně) ² (Zvyšuje pH žaludku)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Atorvastatin (40 mg jednorázová dávka) ⁴ (Inhibice CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hydroxy-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
Pravastatin (40 mg jednorázová dávka) ⁴ (Inhibice OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka) ⁴ (Inhibice OATP a BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí / Možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentní změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s filgotinibem
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg jednorázová dávka) ⁴ (Inhibice OCT2, MATE1 a MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol (0,03 mg jednorázová dávka) / levonorgestrel (0,15 mg jednorázová dávka) ⁴	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg jednorázová dávka) ^{4,5} (Inhibice CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání se úprava dávky nevyžaduje.

GS-829845: primární metabolit filgotinibu.

- Všechny studie interakcí jsou prováděny u zdravých dobrovolníků.
- Studie prováděná s jednorázovou dávkou 200 mg filgotinibu.
- Studie prováděná s jednorázovou dávkou 100 mg filgotinibu.
- Studie prováděná s 200 mg filgotinibu jednou denně.
- Hranice bioekvivalence pro midazolam a 1'OH-midazolam jsou 80–125 %.
- Protože k účinnosti přispívá jak filgotinib, tak GS-829845, jejich expozice byly zkombinovány do jednoho parametru, AUC_{eff}. AUC_{eff} je kombinace AUC filgotinibu a GS-829845, upravená podle jejich příslušných molekulových hmotností a mocností.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků filgotinibem

Údaje *in vitro* naznačují, že filgotinib a GS-829845 neinhibují aktivitu následujících: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7 v klinicky relevantních koncentracích. Potenciál filgotinibu indukovat *in vivo* metabolismus CYP2B6 zprostředkovaný konstitutivním androstanovým receptorem (CAR) je neznámý. Nelze učinit žádný závěr z údajů *in vitro* týkajících se potenciálu filgotinibu inhibovat nebo indukovat CYP1A2. Data *in vivo* neukazují žádnou inhibici nebo indukci metabolismu zprostředkovanou CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že filgotinib a GS-829845 nejsou inhibitory P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 nebo OAT4 v klinicky relevantních koncentracích.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Karcinogenní potenciál filgotinibu byl hodnocen v 6měsíční studii s transgenními myši rasH2 a ve 2leté studii s potkany. Filgotinib nebyl karcinogenní u myši až do dávky 150 mg/kg/den, což vedlo k expozicím přibližně 25násobku a 12násobku expozice u lidí při dávkách 100 mg v prvním a 200 mg v druhém případě jednou denně. Ve 2leté studii na potkanech léčba filgotinibem způsobila zvýšení incidence a pokles latence benigních tumorů Leydigových buněk v nejvyšší dávce 45 mg/kg/den (expozice odpovídající přibližně 4,2násobku expozice u lidí při 200 mg jednou denně); klinický význam tohoto zjištění je nízký.

Filgotinib nebyl mutagenní ani klastogenní v testu bakteriální reverzní mutace *in vitro*, testu aberace chromozomů *in vitro* a mikronukleus testu u potkanů *in vivo*.

U potkanů byla pozorována nežádoucí degenerace/nekróza ameloblastů řezáků při expozicích 21- až 28krát vyšších, než jsou klinické expozice při dávce 200 mg filgotinibu, s rozpětími expozice, při které ještě nebyl pozorován nežádoucí účinek (NOAEL) od 3,5- do 8násobku. Relevance těchto dentálních zjištění u lidí je považována za nízkou, protože na rozdíl od dospělých pacientů ameloblasty u potkanů přetrvávají až do dospělosti, aby podpořily celoživotní dorůstání řezáků.

Zhoršená spermatogeneze a histopatologické účinky na samčí reprodukční orgány (varlata a epidymis) byly pozorovány u filgotinibu podávaného potkanům a psům. U dávky NOAEL u psů (nejcitlivější druh), je rozpětí expozice 2,7násobkem jednorázové denní dávky 200 mg u lidí. Závažnost histologických účinků byla závislá na dávce. Spermatogenní a histopatologické účinky nebyly plně reverzibilní při rozpětích expozice přibližně 7- až 9násobku expozice při jednorázové denní dávce 200 mg u lidí.

Studie embryo-fetálního vývoje u potkanů a králíků prokázaly embryoletalitu a teratogenitu při expozicích srovnatelných s jednorázovou denní dávkou 200 mg filgotinibu u lidí. U všech dávkových úrovních filgotinibu byly pozorovány viscerální a skeletální malformace a/nebo variace.

Filgotinib byl podáván březím potkanům v dávkách 25, 50 a 100 mg/kg/den. Při všech těchto úrovních bylo pozorováno zvýšení incidence interního hydrocefalu, dilatovaných močovodů a vícečetných vertebrálních anomálií souvisejících s dávkou. Při 100 mg/kg/den byl zaznamenán zvýšený počet časných a pozdních resorpcí společně se sníženým počtem životaschopných plodů. Navíc došlo ke snížení tělesných hmotností plodů.

U králíků filgotinib způsoboval viscerální malformace hlavně v plicích a kardiovaskulárním systému při úrovni dávky 60 mg/kg/den. Filgotinib způsoboval skeletální malformace postihující oblast páteře při úrovních dávky 25 a 60 mg/kg/den, hlavně u obratlů, žeber a sterna. Při 10 mg/kg/den filgotinibu se rovněž vyskytlo fúzované sternum. Při 60 mg/kg/den byla prokázána retardovaná skeletální osifikace.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky filgotinibu a GS-829845 na pre-/postnatální vývoj. Filgotinib a GS-829845 byly detekovány u kojenných potkaních mláďat po podání filgotinibu samicím potkanům v laktaci od 6. dne gestace až do 10 dnů po vrhnutí při úrovních dávky 2, 5 a 15 mg/kg/den, což je pravděpodobně způsobeno přítomností filgotinibu v mateřském mléce. Při nejvyšší testované dávce byla u potkanů mateřská systémová expozice (AUC) filgotinibu přibližně 2násobkem expozice u lidí při jednorázové denní dávce 200 mg; expozice u kojenných mláďat byla menší než 6 % mateřské expozice 10. den post partum. Vzhledem k nízké expozici zvířat byla studie pre-/postnatálního vývoje považována za neprůkaznou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Předbobtnalý škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina fumarová
Magnesium-stearát

Potah tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE), uzavřené polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem se závitem, s indukční hliníkovou těsnicí vložkou. Jedna lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel v nádobce nebo sáčku a polyesterovou vatu.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami a krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Jyseleca 100 mg potahované tablety

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

Jyseleca 200 mg potahované tablety

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. září 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se před uvedením přípravku Jyseleca na trh v jednotlivých členských státech musí dohodnout s příslušným národním regulačním orgánem na obsahu a podobě edukačního programu, včetně způsobu komunikace distribuce edukačních materiálů a dalších aspektů tohoto programu.

Cílem programu je zvýšit povědomí zdravotnických pracovníků (HCP) a pacientů o rizicích výskytu závažných a oportunních infekcí, fetálních malformací (rizika v těhotenství), žilních trombembolií (VTE) a závažných kardiovaskulárních příhod (MACE) a o zvládnání těchto rizik.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Jyseleca uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že budou

předepisovat, vydávat nebo používat přípravek Jyseleca, měli přístup nebo jim byly poskytnuty následující balíček edukačních materiálů:

Balíček edukačních materiálů pro zdravotnické pracovníky by měl obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Brožura pro zdravotnické pracovníky
- Karta pacienta

Brožura pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující klíčové prvky:

- Obecný úvod vysvětlující, že brožura pro zdravotnické pracovníky obsahuje důležité informace, na které je třeba upozornit pacienty, jimž je předepisován filgotinib. Brožura rovněž obsahuje podrobnosti o tom, jaké kroky je nutno učinit ke snížení rizika pro pacienta z hlediska hlavních bezpečnostních aspektů filgotinibu.
- Instrukce pro zdravotnické pracovníky, aby poučili své pacienty o důležitosti Karty pacienta
- Riziko závažných a oportunních infekcí včetně tuberkulózy (TBC) a herpes zoster
 - Informace o riziku infekcí během léčby filgotinibem
 - Podrobnosti o tom, jaké kroky je třeba učinit ke snížení rizika infekce před zahájením léčby filgotinibem s navrhovanými klinickými opatřeními, např. stanovení kontraindikací, vyšetření na TBC, herpes zoster, virovou hepatitidu a kroky, které je nutno učinit v případě zjištění infekce
 - Informace o tom, že se během léčby filgotinibem nebo bezprostředně před jejím zahájením nedoporučuje podávat živé atenuované vakcíny
 - Instrukce pro náležité poučení pacientů, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc v případě výskytu jakýchkoli příznaků odpovídajících infekci
- Riziko embryoletality a teratogenity
 - Informace o riziku teratogenity během léčby filgotinibem
 - Podrobnosti o tom, jaké kroky je třeba učinit ke snížení rizika expozice během těhotenství u žen, které mohou otěhotnět: kontraindikace filgotinibu v těhotenství, používání účinné antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět, v průběhu léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby filgotinibem, poučení pacientky, aby neprodleně informovala svého lékaře, pokud je těhotná nebo se domnívá, že by mohla být těhotná, instrukce pro lékaře, aby s pacientkami aktivně diskutovali jejich plány ohledně těhotenství
 - Instrukce pro pacientky, které kojí nebo plánují kojit, že nesmí používat filgotinib
- Riziko žilní tromboembolie (VTE)
 - Instrukce pro užívání filgotinibu u pacientů s rizikovými faktory VTE
 - Informace o riziku VTE během léčby filgotinibem
 - Podrobnosti o tom, jaké kroky je třeba učinit ke zvládnutí rizika VTE s navrhovanými klinickými opatřeními: ukončení léčby filgotinibem v případě výskytu klinických známek VTE, pravidelné přehodnocování rizika VTE u pacientů
- Riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE)
 - Instrukce pro užívání filgotinibu u pacientů s rizikovými faktory MACE
 - Informace o riziku MACE při léčbě filgotinibem
 - Informace o riziku zvýšení hladin lipidů v závislosti na dávce, včetně zvýšení hladiny celkového cholesterolu a lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL)
- Předepisování u seniorů (75 let a více)
 - Informace o léčbě filgotinibem u pacientů ve věku 75 let a více
 - Pokyny pro dávkování filgotinibu u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 75 let a více
- Instrukce pro zdravotnické pracovníky, jak získat přístup k informacím v digitálním podobě
- Instrukce pro hlášení nežádoucích příhody

Informační materiál pro pacienty má obsahovat:

- Příbalová informace (PIL)
- Karta pacienta

Karta pacienta má obsahovat následující klíčová sdělení:

- Kontaktní údaje na lékaře předepisujícího filgotinib
- Informace o důležitosti nosit Kartu pacienta vždy při sobě, a instrukci, aby pacient/ka ukázal/a tuto kartu každému zdravotnickému pracovníkovi, který mu/jí bude poskytovat zdravotní péči (tzn. i lékaři, který mu filgotinib nepředepsal, lékaři na pohotovosti atd.)
- Informace o známkách a příznacích hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie, které jsou nezbytné proto, aby mohl/a pacient/ka vyhledat lékařskou pomoc
- Informace o známkách a příznacích závažných a oportunních infekcí, včetně herpes zoster, které jsou nezbytné proto, aby mohl/a pacient/ka vyhledat lékařskou pomoc
 - informace pro pacienty/ky a jejich ošetřující lékaře o riziku imunizace živými vakcínami během léčby filgotinibem
- Informace o těhotenství, antikoncepci a kojení
 - Upozornění, že se filgotinib nesmí používat v těhotenství
 - Instrukce pro pacientky, aby používaly účinnou antikoncepci během užívání a nejméně 1 týden po ukončení léčby filgotinibem
 - Upozornění, že se filgotinib nesmí užívat při kojení
- Informace o sledování hladin cholesterolu během léčby.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ NA KRABÍČCE PRO 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jyseleca 100 mg potahované tablety
filgotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje filgotinibum 100 mg (ve formě filgotinibi maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Bude vložen QR kód
www.jyseleca.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1480/001 30 potahovaných tablet
EU/1/20/1480/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jyseleca 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE PRO 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jyseleca 100 mg potahované tablety
filgotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje filgotinibum 100 mg (ve formě filgotinibi maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1480/001 30 potahovaných tablet
EU/1/20/1480/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ NA KRABÍČCE PRO 200 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jyseleca 200 mg potahované tablety
filgotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje filgotinibum 200 mg (ve formě filgotinibi maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Bude vložen QR kód
www.jyseleca.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1480/003 30 potahovaných tablet
EU/1/20/1480/004 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jyseleca 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE PRO 200 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jyseleca 200 mg potahované tablety
filgotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje filgotinibum 200 mg (ve formě filgotinibi maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1480/003 30 potahovaných tablet
EU/1/20/1480/004 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jyseleca 100 mg potahované tablety Jyseleca 200 mg potahované tablety filgotinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jyseleca a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jyseleca užívat
3. Jak se přípravek Jyseleca užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jyseleca uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jyseleca a k čemu se používá

Přípravek Jyseleca obsahuje léčivou látku filgotinib. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných inhibitory Janusovy kinázy, které pomáhají snižovat zánět.

Revmatoidní artritida

Přípravek Jyseleca se používá k léčbě revmatoidní artritidy, zánětlivého onemocnění kloubů, u dospělých. Lze jej použít, pokud předchozí léčba dostatečně dobře nefungovala nebo nebyla snášena. Přípravek Jyseleca lze použít samostatně nebo společně s jiným lékem na artritidu, methotrexátem.

Přípravek Jyseleca snižuje zánět v těle. To pomáhá snižovat bolest, únavu, ztuhlost a otoky kloubů a zpomalovat poškození kosti a chrupavky v kloubech. Tyto účinky Vám mohou pomoci provádět běžné denní aktivity a zlepšit Vám kvalitu života.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Jyseleca se používá k léčbě dospělých s ulcerózní kolitidou, zánětlivým onemocněním střev. Může být použit, pokud jste na předchozí léčbu nereagovali dostatečně dobře nebo jste ji nesnášeli. Pomáhá zmírnit projevy a příznaky ulcerózní kolitidy a snížit potřebu steroidů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jyseleca užívat

Neužívejte přípravek Jyseleca

- **jestliže jste alergický(á) na filgotinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).**
- **jestliže máte aktivní tuberkulózu (TBC).**

- **jestliže máte aktivní závažnou infekci** (viz bod „Upozornění a opatření“).
- **jestliže jste těhotná** nebo si myslíte, že můžete těhotná být.

→ Jestliže se Vás cokoliv z toho týká, **neužívejte přípravek Jyseleca a ihned o tom informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jyseleca **se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem:**

- **jestliže máte infekci** nebo často infekce dostáváte. Informujte svého lékaře, pokud onemocníte (zvláště při výskytu horečky nebo zimnice, dušnosti, úporného kašle nebo únavy), zatímco užíváte přípravek Jyseleca. Přípravek Jyseleca může snížit schopnost těla bojovat s infekcemi. Může způsobit zhoršení stávající infekce nebo zvýšit pravděpodobnost, že novou infekci dostanete. Pokud je vám 75 let nebo více, je vyšší riziko, že dostanete závažnou infekci.
- **jestliže jste někdy měl(a) tuberkulózu (TBC)** nebo jste přišl(a) do kontaktu s někým, kdo měl tuberkulózu. Před zahájením léčby přípravkem Jyseleca a během ní možná budete muset podstoupit vyšetření na přítomnost tuberkulózy.
- **jestliže jste měla(a) infekci herpes zoster (pásový opar)** v minulosti, přípravek Jyseleca může způsobit, že se objeví znovu. Jestliže se u Vás objeví bolestivá kožní vyrážka s puchýři během léčby přípravkem Jyseleca, sdělte to svému lékaři, protože se může jednat o známky pásového oparu.
- **jestliže jste někdy měl(a) hepatitidu B nebo C.**
- **jestliže máte nádorové onemocnění.** Váš lékař rozhodne, zda Vám přípravek Jyseleca může být podáván.
- **jestliže máte vysoké riziko vzniku nádorového onemocnění kůže,** Váš lékař může během užívání přípravku Jyseleca doporučit preventivní opatření, jako jsou pravidelná vyšetření kůže. Jestliže se Vám objeví nové znaménko na kůži nebo se vyskytne jakákoliv změna vzhledu kůže, sdělte to svému lékaři. U některých pacientů léčených přípravkem Jyseleca se objevila kožní nádorová onemocnění.
- **jestliže jste nedávno byl(a) očkován(a)** nebo máte očkování podstoupit. Některé typy vakcín (živé vakcíny) se při používání přípravku Jyseleca nedoporučují. Předtím, než začnete užívat přípravek Jyseleca, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Možná se budou chtít ujistit, že máte k dnešnímu dni aktuální očkování.
- **jestliže máte potíže se srdcem, vysoký krevní tlak nebo vysokou hladinu cholesterolu.**
- **jestliže jste měl(a) krevní sraženiny v žilách** na nohou (hluboká žilní trombóza) nebo plicích (plicní embolie) v minulosti. Jestliže budete mít bolestivé oteklé nohy, bolest na hrudi nebo dušnost, sdělte to svému lékaři, protože se může jednat o známky krevních sraženin v žilách.

Děti a dospívající

Nedávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Jyseleca

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště pokud užíváte léky, které ovlivňují imunitní systém (jako je cyklosporin nebo takrolimus).

Také je velmi důležité informovat vašeho lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

- léky k léčbě srdečního selhání, koronárního onemocnění nebo vysokého krevního tlaku (jako je diltiazem nebo karvediol),
- lék fenofibrát (používaný k léčbě vysokého cholesterolu).

Těhotenství, antikoncepce a kojení

Těhotenství

Přípravek Jyseleca se nesmí používat v těhotenství. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, neužívejte tento léčivý přípravek. Porad'te se se svým lékařem.

Antikoncepce

Během užívání přípravku Jyseleca nesmíte otěhotnět. Během užívání přípravku Jyseleca a nejméně 1 týden poté, co si vezmete svou poslední dávku přípravku Jyseleca, musíte používat spolehlivou antikoncepci. Pokud během užívání přípravku Jyseleca otěhotníte, přestaňte tablety užívat a ihned informujte svého lékaře.

Kojení

Během užívání přípravku Jyseleca nekojte. Není známo, zda se léčivá látka vylučuje do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Jyseleca může způsobovat závratě. Pokud se u Vás vyskytnou závratě při užívání přípravku Jyseleca, neříd'te dopravní prostředky a neobsluhujte žádné stroje.

Přípravek Jyseleca obsahuje laktózu

Jedna potahovaná tableta přípravku Jyseleca o síle 100 mg obsahuje 76 mg laktózy a jedna potahovaná tableta přípravku Jyseleca o síle 200 mg obsahuje 152 mg laktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem předtím, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Jyseleca užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta o síle 200 mg jednou denně.

Jestliže je Vám více než 75 let a máte revmatoidní artritidu nebo jestliže máte potíže s ledvinami, lékař Vám může doporučit dávku jedna tableta o síle 100 mg jednou denně. Přípravek Jyseleca se nedoporučuje užívat, pokud je Vám více než 75 let a trpíte ulcerózní kolitidou. Pokud máte závažné potíže s játry, sdělte to svému lékaři, protože použití přípravku Jyseleca se pro vás nedoporučuje.

Tabletu spolkněte a zapijte sklenicí vody. Tabletu před spolknutím nedělte, nedrťte ani nežvýkejte, protože to může změnit množství léku, které se dostane do těla. Přípravek Jyseleca můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly. Nepolykejte vysoušedlo.

Užívejte přípravek Jyseleca ve stejnou dobu každý den. Pomůže Vám to vzpomenout si, že máte tablety užívat.

Lékař může dočasně nebo trvale léčbu zastavit, pokud krevní testy prokáží nízký počet bílých nebo červených krvinek.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jyseleca, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), ihned to oznamte svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jyseleca

- Jestliže vynecháte dávku, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si na ní vzpomenete.
- Jestliže jste bez vynechané dávky strávil celý den (24 hodin), vynechanou dávku neberte a vezměte si jednu dávku ve svou obvyklou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jyseleca

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jyseleca, ihned to sdělte svému lékaři.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytne kterákoli ze známek závažné infekce, jako je:

- horečka a příznaky infekce močových cest (častější močení než obvykle, bolest nebo nepříjemný pocit při močení nebo bolest zad). Infekce močových cest jsou časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí) a některé z nich mohou být závažné.
- plicní infekce (zápal plic): příznaky mohou zahrnovat úporný kašel, horečku, dušnost a únavu. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (může postihnout až 1 ze 100 lidí).
- pásový opar (herpes zoster): příznaky mohou zahrnovat bolestivou kožní vyrážku s puchýři. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (může postihnout až 1 ze 100 lidí).

Jiné nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, pokud si zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté

(mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- infekce krku a nosu
- závratě
- pocit na zvracení (nauzea)

Krevní testy mohou ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (lymfocytů).

Méně časté

(mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

Krevní testy mohou ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (neutrofilů)
- zvýšení hladiny svalového enzymu zvaného kreatinfosfokináza
- zvýšení hladiny tuku v krvi (cholesterolu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jyseleca uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je těsnění otvoru lahvičky porušené či chybí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jyseleca obsahuje

- Léčivou látkou je filgotinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje filgotinibum 100 mg nebo 200 mg (ve formě filgotinibi maleas).
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, předbobtnalý škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kyselina fumarová, magnesium-stearát
Potah tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Jak přípravek Jyseleca vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Jyseleca 100 mg potahované tablety jsou béžové tablety o velikosti 12 mm × 7 mm ve tvaru tobolky s označením „GSI“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Přípravek Jyseleca 200 mg potahované tablety jsou béžové tablety o velikosti 17 mm × 8 mm ve tvaru tobolky s označením „GSI“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

Přípravek Jyseleca 100 mg a 200 mg potahované tablety je k dispozici v lahvičkách po 30 tabletách a v baleních až po 3 lahvičkách, kdy každá obsahuje 30 tablet. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel, které musí být v lahvičce ponecháno, aby chránilo tablety. Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Tel: +358 201 558 440

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
Tel: + 420 296 183 236

Magyarország
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. Magyarországi
Fióktelepe
Tel.: +420 296 183 236

Danmark

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Tlf: 00800 7878 1345

Deutschland

Galapagos Biopharma Germany GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Tel: +358 201 558 440

Ελλάδα

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 2130994033

España

Galapagos Biopharma Spain, SLU.
Tel: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

Hrvatska

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

Ireland

Galapagos Biopharma Ireland Ltd
Tel: 00800 7878 1345

Ísland

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Sími: T: +45 2272 2355

Italia

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

Κύπρος

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 2130994033

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Tel: +358 201 558 440

Malta

Sobi Single Member IKE
Tel: +30 2130994033

Nederland

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

Norge

Galapagos Biopharma Norway AS
Tlf: 00800 7878 1345

Österreich

Galapagos Biopharma Austria GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Polska

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

Portugal

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

România

Swedish Orphan Biovitrum
Tel: +40 31 229 51 96

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Galapagos Biopharma Finland
OyPuh/Tel: 00800 7878 1345

Sverige

Galapagos Biopharma Sweden AB
Tel: 00800 7878 1345

United Kingdom (Northern Ireland)

Galapagos Biotech Limited
Tel: 00800 7878 1345

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Bude vložen QR kód
www.jyseleca.eu