

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää filgotinibimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa filgotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 76 mg laktoosia (monohydraattina).

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää filgotinibimaleaattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa filgotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 200 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beige, kooltaan 12 × 7 mm, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”100”.

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beige, kooltaan 17 × 8 mm, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”200”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jyseleca on tarkoitettu aikuispotilaiden keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD) ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä kyseisiä lääkkeitä. Jyseleca-valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Filgotinibihoiton saa aloittaa nivelreuman hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suosittelun filgotinibiannos aikuisille nivelreumapotilaille on 200 mg kerran vuorokaudessa.

Laboratorioseuranta ja hoidon aloittaminen tai keskeyttäminen

Taulukossa 1 on ohjeet laboratorioseurannasta ja hoidon aloittamisesta tai keskeyttämisestä. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hoito on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1: Laboratorioarvot ja seurantaohjeet

Laboratorioarvo	Toimintaohje	Seurantaohje
Neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC)	Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä, jos ANC on $< 1 \times 10^9$ solua/l. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ANC korjautuu tätä arvoa suuremmaksi.	Ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen potilaan tavanomaisen hoidon mukaisesti
Lymfosyyttien absoluuttinen määrä (ALC)	Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä, jos ALC on $< 0,5 \times 10^9$ solua/l. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ALC korjautuu tätä arvoa suuremmaksi.	
Hemoglobiini (Hb)	Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä, jos Hb on < 8 g/dl. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun Hb korjautuu tätä arvoa suuremmaksi.	
Lipidiarvot	Potilaita on hoidettava hyperlipidemian kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisesti.	12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen hyperlipidemian kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisesti

Erityisryhmät

Iäkkäät

Vähintään 75-vuotiaille potilaille suositellaan aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa, sillä kliinistä kokemusta on vain vähän.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] ≥ 60 ml/min). Potilaille, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl $15 - < 60$ ml/min), suositellaan 100 mg:n filgotinibiannosta kerran vuorokaudessa. Filgotinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15 ml/min), joten sen käyttöä tällaisille potilaille ei suositella (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti (Child–Pugh-luokka A tai B). Filgotinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt

maksan toiminta (Child–Pugh-luokka C), joten sen käyttöä tällaisille potilaille ei suositella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Filgotinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Jyseleca voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Ei ole tutkittu, voidaanko tabletit jakaa, murskata tai pureskella, joten ne on suositeltavaa niellä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi (tb) tai aktiiviset vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).

Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressiiviset lääkevalmisteet

Filgotinibin käyttöä yhdessä muiden voimakkaiden immuunisalpaajien, kuten atsatiopriinin, siklosporiinin, takrolimuusin, biologisten DMARD-lääkkeiden (bDMARD-lääkkeiden) tai muiden januskinaasin (JAK) estäjien kanssa ei suositella, koska additiivisen immunosuppression riskiä ei voida sulkea pois.

Infektiot

Filgotinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen infektiota, myös vakavia infektiota. Yleisin filgotinibin käytön yhteydessä ilmoitettu vakava infektio oli keuhkokuume (ks. kohta 4.8). Filgotinibin käytön yhteydessä ilmoitettuja opportunistisia infektiota olivat tuberkuloosi, ruokatorven kandidiaasi ja kryptokokkoosi.

Hoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava ennen filgotinibihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- potilaalla on krooninen tai toistuva infektio
- potilas on altistunut tuberkuloosille
- potilaan anamneesissa on vakava infektio tai opportunistinen infektio
- potilas on asunut tai matkustellut alueilla, joilla esiintyy endeemisesti tuberkuloosia tai sienitauteja
- potilaalla on perussairaus, joka voi altistaa hänet infektiolle.

Potilaita on seurattava tarkasti infektio-oireiden kehittymisen varalta filgotinibihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos filgotinibihoidon aikana kehittyy infektio, potilasta on seurattava tarkasti ja filgotinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos potilas ei vastaa tavanomaiseen mikrobilääkehoitoon. Filgotinibihoito voidaan aloittaa uudestaan, kun infektio on saatu hallintaan.

Koska vakavia infektiota ilmenee enemmän vähintään 75-vuotiailla iäkkäillä potilailla, tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Tuberkuloosi

Potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta ennen filgotinibihoidon aloittamista. Filgotinibia ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla on piilevä tuberkuloosi, on aloitettava tavanomainen mykobakteerilääkitys ennen filgotinibin antamista.

Potilaita on seurattava tuberkuloosin merkkien ja oireiden kehittymisen varalta, myös potilaita, joilla piilevän tuberkuloosi-infektion testitulokset oli negatiivinen ennen hoidon aloittamista.

Virusten reaktivaatio

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin virusten reaktivaatiota, myös herpesvirusten (esim. vyöruusu) reaktivaatiota (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vyöruusu, filgotinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes vyöruusu paranee.

Virushepatiitin varalta on tehtävä seulonta ja potilasta on seurattava reaktivaation varalta hoitosuosituksen mukaisesti ennen filgotinibihoidon aloittamista ja sen aikana. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla sekä hepatiitti C -viruksen vasta-ainetesti että hepatiitti C -viruksen RNA-testi olivat positiiviset. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenitesti tai hepatiitti B -viruksen DNA-testi oli positiivinen.

Maligniteetit

Nivelreumapotilailla on suurentunut maligniteettiriski. Immuunivastetta muuntavat lääkevalmisteet saattavat suurentaa maligniteettiriskiä. Kliiniset tiedot ovat riittämättömiä filgotinibialtistuksen jälkeisen maligniteettien mahdollisen ilmaantuvuuden arviointiin. Pitkän aikavälin turvallisuusarviointeja on meneillään.

Filgotinibin kliinisissä tutkimuksissa havaittiin maligniteetteja. Filgotinibihoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on tiedossa oleva maligniteetti (lukuun ottamatta onnistuneesti hoidettua ei-melanoottista ihosyöpää) tai harkittaessa filgotinibihoidon jatkamista maligniteetin kehittymisen jälkeen.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Filgotinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ei-melanoottista ihosyöpää. Potilaille, joilla on suurentunut ihosyöpäriski, suositellaan säännöllistä ihon tarkastamista.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä, spermatogeneesin häiriöitä ja histopatologisia vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin (ks. kohta 5.3). Filgotinibin mahdollista vaikutusta miesten siittiötuotantoon ja hedelmällisyyteen ei tällä hetkellä tunneta. Näiden mahdollisten vaikutusten palautuvuutta ei tunneta. Hedelmällisyyden heikkenemisen tai hedelmättömyyden mahdollisesta riskistä on keskusteltava miespotilaiden kanssa ennen hoidon aloittamista.

Hematologiset poikkeavuudet

Kliinisissä tutkimuksissa ≤ 1 %:lla potilaista raportoitiin ANC-arvoja, jotka olivat $< 1 \times 10^9$ solua/l (ks. kohta 4.8), ja ALC-arvoja, jotka olivat $< 0,5 \times 10^9$ solua/l. Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä tilapäisesti, jos potilaan tavanomaisen hoidon aikana havaitaan ANC-arvo, joka on $< 1 \times 10^9$ solua/l, ALC-arvo, joka on $< 0,5 \times 10^9$ solua/l, tai hemoglobiiniarvo, joka on < 8 g/dl (ks. kohta 4.2).

Rokotukset

Elävien rokotteiden käyttöä filgotinibihoidon aikana tai heti sen jälkeen ei suositella. Rokotukset on suositeltavaa saattaa ajan tasalle yleisen rokotusohjelman mukaisesti ennen filgotinibihoidon aloittamista.

Lipidit

Filgotinibihoitoon liittyi annosriippuvaista lipidiarvojen, kuten kokonaiskolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen suurenemista, ja LDL-kolesteroliarvot suurensivat hieman (ks. kohta 4.8). LDL-kolesteroliarvo palasi hoitoa edeltävälle tasolle suurimmalla osalla potilaista, jotka aloittivat statiinihoidon filgotinibin käytön aikana. Näiden lipidiarvojen suurenemisen vaikutusta sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole selvitetty (ks. seurantaohjeet kohdasta 4.2).

Sydän- ja verisuonitautien riski

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski. Potilaiden riskitekijöitä (esim. hypertensio ja hyperlipidemia) on hoidettava osana tavanomaista hoitoa.

Laskimotromboembolia

JAK-estäjiä, myös filgotinibia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen syviä laskimotukoksia ja keuhkoveritulppia. JAK-estäjiä on käytettävä varoen potilaille, joilla on syvän laskimotukoksen tai keuhkoveritulpan riskitekijöitä, kuten korkea ikä, lihavuus tai anamneesissa syvä laskimotukos tai keuhkoveritulppa, ja potilaille, joille tehdään leikkaus tai jotka joutuvat olemaan liikkumatta pitkän aikaa. Jos syvän laskimotukoksen tai keuhkoveritulpan oireita ilmenee, filgotinibihoito on lopetettava ja potilaan tila on arvioitava viipymättä, minkä jälkeen potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus filgotinibiin

Filgotinibi metaboloituu pääasiassa karboksyliesteri-entsyymien (CES2) välityksellä. Tietyt lääkevalmisteet, kuten fenofibraatti, karvediloli, diltiatseemi tai simvastatiini, voivat estää tätä entsyymiä *in vitro*. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Filgotinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Filgotinibi ei estä tai indusoi kliinisesti merkittävästi useimpia yhteisvaikutuksiin tyypillisesti liittyviä entsyymejä tai kuljettajaproteiineja, kuten sytokromi P450 -entsyymejä (CYP-entsyymejä) ja UDP-glukuronyylitransferaaseja (UGT).

In vitro tutkimuksista, jotka koskevat filgotinibin kykyä indusoida CYP2B6:ta, ei ole voitu tehdä johtopäätöksiä. *In vivo* -induktiota ei voida poissulkea.

In vitro -tutkimuksista, jotka koskevat filgotinibin kykyä indusoida tai estää CYP1A2:ta, ei ole voitu tehdä johtopäätöksiä. Yhteisvaikutuksia CYP1A2:n substraattien kanssa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen filgotinibin samanaikaisesti CYP1A2:ta indusoivan ja estävän vaikutuksen mahdollista *in vivo* -vaikutusta ei tunneta. Varovaisuutta suositellaan, kun filgotinibia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP1A2:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi.

In vitro tutkimuksista, jotka koskevat filgotinibin ensisijaisen metaboliitin GS-829845:n kykyä estää P-gp:tä tai BCRP:tä, ei ole voitu tehdä johtopäätöksiä. Näiden kuljettajaproteiinien estoa *in vivo* ei voida poissulkea, joten varovaisuutta suositellaan, kun substraatteja, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. digoksiini), annetaan yhdessä filgotinibin kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että filgotinibi ja sen ensisijainen metaboliitti GS-829845 ovat OATP1B1:n ja OATP1B3:n estäjiä. Yhteisvaikutuksia OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien

kanssa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen ei voida poissulkea sitä, että filgotinibin samanaikainen anto OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraattien kanssa saattaa suurentaa altistusta niille ja kasvattaa haittatapahtumien riskiä. Samanaikaista antoa herkkien OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraattien (esim. valsartaanin ja statiinien) kanssa ei tästä syystä suositella.

Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa samanaikaisesti annettu filgotinibi ei vaikuttanut etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan; näin ollen ehkäisytablettien annosta ei tarvitse muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä filgotinibihoidon aikana ja vähintään viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgotinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Eläinkokeissa tehtyjen havaintojen perusteella filgotinibi saattaa vahingoittaa sikiötä, joten sen käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö filgotinibi ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Jyseleca-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä, spermatogeneesin häiriöitä ja histopatologisia vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin (ks. kohta 5.3). Filgotinibin mahdollista vaikutusta miesten siittiötuotantoon ja hedelmällisyyteen ei tällä hetkellä tunneta. Näiden mahdollisten vaikutusten palautuvuutta ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Eläinkokeet eivät viitanneet naisten hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Filgotinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Jyseleca-hoidon aikana on ilmoitettu esiintyneen heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (3,5 %), ylähengitystieinfektio (3,3 %), virtsatieinfektio (1,7 %) ja heitehuimaus (1,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat kliinisiin tutkimuksiin (taulukko 2). Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Esiintymistiheys ^a	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
Yleinen	Virtsatieinfektio Ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen	Vyöruusu Keuhkokuume
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen	Neutropenia
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Melko harvinainen	Hyperkolesterolemia
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Heitehuimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Pahoinvointi
<i>Tutkimukset</i>	
Melko harvinainen	Veren kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen

a Esiintymistiheys perustuu FINCH 1 ja 2- sekä DARWIN 1 ja 2 -tutkimusten yhdistettyihin tietoihin lumekontrolloidusta oirelääkitystä edeltävästä jaksosta (viikko 12) niiden potilaiden osalta, jotka saivat filgotinibihoitoa 200 mg:n annoksella.

Laboratorioarvojen muutokset

Kreatiniini

Seerumin kreatiniiniarvo suureni filgotinibihoiton yhteydessä. Vaiheen 3 tutkimusten (FINCH 1, 2 ja 3) viikolla 24 seerumin kreatiniiniarvo oli suurentunut lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin (keskihajonta) 0,07 (0,12) mg/dl filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneilla potilailla ja 0,04 (0,11) mg/dl filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneilla potilailla. Keskimääräiset kreatiniiniarvot pysyivät normaalialueella.

Lipidit

Filgotinibihoitoon liittyi annosriippuvainen kokonaiskolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen suureneminen, ja LDL-kolesteroliarvot suurensivat hieman. LDL/HDL-suhteet pysyivät yleensä muuttumattomina. Lipidiarvojen muutokset havaittiin filgotinibihoiton ensimmäisten 12 viikon aikana, ja arvot pysyivät sen jälkeen vakaina.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 ja DARWIN 2), joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, infektioiden esiintyvyys 12 viikon aikana oli 18,1 % filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, kun taas lumevalmisteryhmässä vastaava luku oli 13,3 %. Metotreksaattikontrolloidussa FINCH 3 -tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys 24 viikon aikana oli 25,2 % filgotinibia 200 mg:n annoksella monoterapiana saaneiden ryhmässä ja 23,1 % filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin kanssa saaneiden ryhmässä, kun taas metotreksaattiryhmässä vastaava luku oli 24,5 %. Infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä oli 100 potilasvuoden altistusta kohti 26,5 kaikissa seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa (2 267 potilasta).

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, vakavien infektioiden esiintyvyys 12 viikon aikana oli 1,0 % filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, kun taas lumevalmisteryhmässä vastaava luku oli 0,6 %. Metotreksaattikontrolloidussa FINCH 3 -tutkimuksessa vakavien infektioiden esiintyvyys 24 viikon aikana oli 1,4 % filgotinibia

200 mg:n annoksella monoterapiana saaneiden ryhmässä ja 1,0 % filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin kanssa saaneiden ryhmässä, kun taas metotreksaattiryhmässä vastaava luku oli 1,0 %. Vakavien infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä oli 100 potilasvuoden altistusta kohti 1,7 kaikissa seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa (2 267 potilasta). Yleisin vakava infektio oli keuhkokuume. Vakavien infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus pysyi vakaana pitkäkestoisessa altistuksessa.

Vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli suurempi vähintään 75-vuotiailla potilailla, mutta tietoa on vähän.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, infekioon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyydet 12 viikon aikana filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä verrattuna lumevalmisteryhmään olivat seuraavat: ylähengitystieinfektio (3,3 % vs. 1,8 %), virtsatieinfektio (1,7 % vs. 0,9 %), keuhkokuume (0,6 % vs. 0,4 %) ja vyöruusu (0,1 % vs. 0,3 %). Useimmat vyöruusuotapaukset ilmenivät vain yhdellä ihojaokkeella, eivätkä ne olleet vakavia.

Opportunistiset infektiot (pois lukien tuberkuloosi)

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, opportunistisia infektiota ei esiintynyt 12 viikon aikana filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä eikä lumevalmisteryhmässä. Metotreksaattikontrolloidussa FINCH 3 -tutkimuksessa opportunististen infektioiden esiintyvyys 24 viikon aikana oli 0 filgotinibia 200 mg:n annoksella monoterapiana saaneiden ryhmässä, 0,2 % filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin kanssa saaneiden ryhmässä ja 0 metotreksaattiryhmässä. Opportunististen infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä oli 100 potilasvuoden altistusta kohti 0,1 kaikissa seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa (2 267 potilasta).

Pahoinvointi

Pahoinvointi oli yleensä ohimenevää, ja siitä ilmoitettiin filgotinibihoidon ensimmäisten 24 viikon aikana.

Kreatiinifosfokinaasi

Annosriippuvainen kreatiinifosfokinaasiarvon (CPK) suureneminen ilmeni filgotinibihoidon ensimmäisten 12 viikon aikana ja pysyi vakaana sen jälkeen. Vaiheen 3 tutkimusten (FINCH 1, 2 ja 3) viikolla 24 kreatiinifosfokinaasiarvon keskimääräinen suureneminen lähtötilanteesta (keskihajonta) oli -16 (449) U/l lumevalmistetta saaneiden ryhmässä, 61 (260) U/l filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 33 (80) U/l filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä.

Lumekontrolloiduissa vaiheen 3 tutkimuksissa (FINCH 1 ja FINCH 2), joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä 12 viikon ajan, kreatiinifosfokinaasiarvojen ilmoitettiin suurentuneen $> 5 \times$ viitearvojen ylärajan (ULN) suuruiseksi 0,5 %:lla lumevalmistetta saaneista potilaista, 0,3 %:lla filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 0,3 %:lla filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneista potilaista. Useimmissa tapauksissa, joissa arvo suureni $> 5 \times$ ULN:n suuruiseksi, hoitoa ei tarvinnut lopettaa.

Kokemus pitkäkestoisista jatkotutkimuksista

Pitkäkestoisessa DARWIN 3 -jatkotutkimuksessa DARWIN 1 -tutkimuksesta mukaan otetuista potilaista (N = 497) 238 potilasta sai filgotinibia 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, ja hoidon keston mediaani oli 4,4 vuotta. DARWIN 2 -tutkimuksesta mukaan otetuista potilaista (N = 242) 234 potilasta sai filgotinibia 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, ja hoidon keston mediaani oli 4,4 vuotta. Filgotinibin turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Filgotinibia on annettu kliinisissä tutkimuksissa kerta-annoksena tai kerran vuorokaudessa annettavana annoksena jopa 450 mg ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Haittavaikutukset olivat vastaavia kuin pienemmillä annoksilla havaitut, eikä erityisiä toksisia vaikutuksia todettu. Farmakokineettiset tiedot terveille tutkittaville annetusta filgotinibin 100 mg:n kerta-annoksesta osoittavat, että noin 50 % annetusta annoksesta eliminoituu 24 tunnin kuluessa annosta ja 90 % annoksesta eliminoituu 72 tunnin kuluessa. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa, että potilasta seurataan haittavaikutusten oireiden varalta. Filgotinibin yliannostuksen hoito koostuu yleisistä tukitoimista, kuten elintoimintojen seurannasta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailusta. Ei tiedetä, voidaanko filgotinibia poistaa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA45

Vaikutusmekanismi

Filgotinibi on adenosiinitrifosfaatin (ATP) kanssa kilpaileva, reversiibeli JAK-perheen estäjä. Januskinaasit (JAK) ovat solunsisäisiä entsyymejä, jotka välittävät sytokiini- tai kasvutekijäreseptorien vuorovaikutuksesta solukalvolla syntyviä signaaleja. JAK1 on tärkeä tulehdussytokiiniinien signaalien välityksessä, JAK2 myelopoiesin ja erytropoiesin välityksessä ja JAK3:lla on tärkeä tehtävä immunohomeostaasissa ja lymfopoiesisissa. Signaalointireitillään JAK-entsyymit fosforyloivat ja aktivoivat signaaleja välittäviä ja transkriptiota aktivoivia tekijöitä (STAT), jotka säätelevät solunsisäistä toimintaa, myös geenien ilmentymistä. Filgotinibi säätelee näitä signaalointireittejä estämällä STAT-transkriptiotekijöiden fosforylaatiota ja aktivaatiota. Biokemiallisissa määrittelyissä filgotinibi esti ensisijaisesti JAK1-entsyymin toimintaa, ja ne osoittivat, että filgotinibilla on > 5 kertaa suurempi vaikutus JAK1:een JAK2-, JAK3- ja TYK2-entsyymeihin verrattuna. Ihmissoluilla tehdyissä määrittelyissä filgotinibi esti ensisijaisesti JAK1/JAK3-välitteistä signaalointia interleukiini (IL)-2:n, IL-4:n ja IL-15:n heterodimeeristen sytokiinireseptorien alavirran suuntaan sekä JAK1/2-välitteistä IL-6:ta sekä JAK1/TYK2-välitteisiä tyypin 1 interferoneja ja osoitti toiminnallista selektiivisyyttä JAK2- tai JAK2/TYK2-parien kautta signaloivia sytokiinireseptoreja kohtaan. Filgotinibin ensisijaisen metaboliitin GS-829845:n aktiivisuus oli *in vitro* -määrittelyissä noin 10 kertaa pienempi kuin filgotinibin, mutta sen ensisijaisesti JAK1:tä estävä vaikutus oli samankaltainen. *In vivo* -rottamallisissa farmakodynaamisista kokonaisvaikutusta ohjasi pääasiassa tämä metaboliitti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

IL-6:n indusoiman STAT1-fosforylaation esto

Filgotinibin antoa seurasi IL-6:n indusoiman STAT1-fosforylaation annosriippuvainen esto terveiden tutkittavien kokoveressä. Filgotinibin anto ei vaikuttanut JAK2:een liittyvään, GM-CSF:n indusoimaan STAT5-fosforylaatioon.

Immunoglobuliinit

FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa seerumin IgG-, IgM- ja IgA-arvojen mediaanit ja kvartiilivälit pysyivät pääosin normaalin viitealueen puitteissa 24 viikkoa kestäneen filgotinibihoidon ajan.

Hematologiset vaikutukset

Filgotinibihoitoon liittyi absoluuttisen lymfosyyttimäärän (ALC) keskiarvon vähäinen, ohimenevä suureneminen; arvo pysyi normaalin viitealueen puitteissa ja palasi vähitellen lähtötilanteen tasolle tai sen lähelle viikkoon 12 mennessä hoidon jatkuessa. FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa hemoglobiinin

mediaaniarvot pysyivät vakaina normaalialueen puitteissa 24 viikkoa kestäneen filgotinibihoidon ajan. Verihiutalemäärän mediaanit pienenevät hieman filgotinibihoidon ensimmäisten 4 viikon aikana ja pysyivät sen jälkeen vakaina 24 viikon ajan. Verihiutalemäärän mediaanit pysyivät normaalialueella.

C-reaktiivinen proteiini

Seerumin C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvon pienenemistä havaittiin jo 2 viikon kuluttua filgotinibihoidon aloittamisesta, ja vaikutus säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa annetun filgotinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa (FINCH 1, 2 ja 3). Ne olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja monikeskustutkimuksia, joissa tutkittiin keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita. Diagnoosiperusteena toimivat ACR:n (American College of Rheumatology) / EULAR:n (European League Against Rheumatism) kriteerit vuodelta 2010.

FINCH 1 oli 52 viikkoa kestänyt tutkimus. Siinä oli mukana 1 755 nivelreumapotilasta, joille ei ollut kehittynyt riittävää hoitovastetta metotreksaattiin. Potilaat saivat filgotinibia 200 mg kerran vuorokaudessa, filgotinibia 100 mg kerran vuorokaudessa, adalimumabia 2 viikon välein tai lumevalmistetta. Kaikki nämä annettiin vakaan metotreksaattitaustahoidon lisänä. Lumevalmistetta saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen 24 viikon kohdalla saamaan filgotinibia joko 100 mg tai 200 mg kerran vuorokaudessa viikkoon 52 asti. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikolla 12.

FINCH 2 oli 24 viikkoa kestänyt tutkimus. Siinä oli mukana 448 nivelreumapotilasta, joille ei ollut kehittynyt riittävää hoitovastetta biologisiin DMARD-lääkkeisiin. Potilaat saivat filgotinibia 200 mg kerran vuorokaudessa, filgotinibia 100 mg kerran vuorokaudessa tai lumevalmistetta. Kaikki nämä annettiin vakaana jatkuvana taustahoitona annetun tavanomaisen synteettisen DMARD-lääkeannoksen lisänä (tavanomainen synteettinen DMARD: metotreksaatti, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini tai leflunomidi). Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikolla 12.

FINCH 3 oli 52 viikkoa kestänyt tutkimus. Siinä oli mukana 1 249 nivelreumapotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa. Potilaat saivat filgotinibia 200 mg kerran vuorokaudessa ja metotreksaattia kerran viikossa, filgotinibia 100 mg kerran vuorokaudessa ja metotreksaattia kerran viikossa, filgotinibia 200 mg (monoterapiana) kerran vuorokaudessa tai metotreksaattia (monoterapiana) kerran viikossa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikolla 24.

Kliininen vaste

Lumevalmisteseen tai metatreksaattiin verrattuna suuremmat ACR20-vasteosuudet havaittiin viikolla 2, ja vasteet säilyivät viikkoon 52 asti.

Hoito 200 mg:n filgotinibiannoksella paransi ACR-vasteen kaikkia yksittäisiä osatekijöitä (aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin yleisarvio, toimintakykyä mittaava pistemäärä [Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI], kivun arviointi ja herkkä CRP-arvo) verrattuna lume- tai metotreksaattihoitoon. Kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa (FINCH 1 ja FINCH 2) vertailu (lumevalmisteseen) tehtiin metotreksaatin tai tavanomaisen synteettisen DMARD-hoidon lisäksi (ks. edellä).

Vähäinen tautiaktiivisuus ja remissio

Vaiheen 3 tutkimuksissa vähäisen tautiaktiivisuuden ja/tai remission (DAS28-CRP \leq 3,2 ja DAS28-CRP < 2,6) viikoilla 12 ja 24 saavutti merkittävästi suurempi osuus filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin tai muiden tavanomaisten synteettisten DMARD-lääkkeiden kanssa saaneista potilaista kuin lumevalmistetta tai metotreksaattia saaneista. FINCH 1 -tutkimuksessa viikolla 12 filgotinibi 200 mg oli vähintään samanveroinen (non-inferior) adalimumabiin verrattuna vähäisen tautiaktiivisuuden (DAS28-CRP \leq 3,2) suhteen (taulukko 3).

Taulukko 3: Kliininen vaste viikoilla 12, 24 ja 52 FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa

Hoito	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	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
Viikko											
ACR20 (osuus potilaista, %)											
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 (osuus potilaista, %)											
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 (osuus potilaista, %)											
12	26 ^{†††¶¶¶}	19 ^{†††}	14	7	22 ^{†††}	14 [†]	7	33 ^{†††}	27 ^{†††}	29 ^{†††}	13
24	36 ^{†††¶}	30 ^{†††}	30	15	32 ^{†††}	20 ^{††}	8	44 ^{†††}	40 ^{†††}	40 ^{†††}	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48 ^{†††}	40 ^{††}	45 ^{†††}	30
DAS28-CRP ≤ 3,2 (osuus potilaista, %)											
12	50 ^{**###¶}	39 ^{***}	43	23	41 ^{***}	37 ^{***}	16	56 ^{†††}	50 ^{†††}	48 ^{†††}	29
24	61 ^{†††§§§¶¶}	53 ^{†††§§§}	50	34	48 ^{†††}	38 ^{†††}	21	69 ^{†††}	63 ^{†††}	60 ^{†††}	46
52	66 [¶]	59	59	–	–	–	–	69 ^{†††}	60 ^{††}	66 ^{†††}	48
DAS28-CRP < 2,6 (osuus potilaista, %)											
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, muutos lähtötilanteesta (keskimääräinen)											
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: adalimumabi; bDMARD: biologinen DMARD; csDMARD: tavanomainen synteettinen DMARD (conventional synthetic DMARD); DMARD: tautiprosessia hidastava reumalääke (disease-modifying antirheumatic drug); FIL: filgotinibi; IR: riittämättömän vasteen saaneet (inadequate responder); mono: monoterapia; MTX: metotreksaatti; PBO: lumevalmiste (plasebo).

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (nimellinen p-arvo).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 verrattuna adalimumabiin FINCH 1 -tutkimuksessa (vähintään samanveroisuus -testi [non-inferiority -testi], tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna) (DAS28-CRP ≤ 3,2- ja < 2,6 -arvojen suhteen analyysi tehtiin vain parivertailuna).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 verrattuna adalimumabiin FINCH 1 -tutkimuksessa (vähintään samanveroisuus -testi, nimellinen p-arvo) (DAS28-CRP ≤ 3,2- ja < 2,6 -arvojen suhteen analyysi tehtiin vain parivertailuna).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 verrattuna adalimumabiin FINCH 1 -tutkimuksessa (paremmuus [superiority] -testi, nimellinen p-arvo) (ACR20/50/70-vasteen ja DAS28-CRP ≤ 3,2- ja < 2,6 -arvojen suhteen analyysi tehtiin vain parivertailuna).

Huomaa: Vertailut tehtiin vakaan metotreksaattitaustahoidon (FINCH 1) tai tavanomaisen synteettisen DMARD-hoidon (FINCH 2) lisäksi.

Radiologinen vaste

FINCH 1- ja FINCH 3 -tutkimuksissa rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estymistä arvioitiin mTSS-pistemäärällä (Total Sharp Score) ja mTSS-pistemäärän osatekijöillä eli eroosiopistemäärän ja nivelraon kaventumista kuvaavan pistemäärän avulla viikoilla 24 ja 52.

Potilailla, joille ei kehittynyt riittävää vastetta metotreksaattiin, filgotinibi yhdessä metotreksaatin kanssa esti rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä viikolla 24 tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumevalmisteen ja metotreksaatin yhdistelmään (taulukko 4). Eroosiopistemäärän ja nivelraon kaventumista kuvaavien pistemäärien analyysitulokset vastasivat kokonaispistemäärien tuloksia.

Taulukko 4: Radiologinen vaste viikoilla 24 ja 52 FINCH 1 ja 3 -tutkimuksissa

Hoito	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	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
Viikko								
mTSS-pistemäärä (Modified Total Sharp Score), keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskihajonta)								
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)
Niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu radiologista taudin etenemistä^a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumabi; FIL: filgotinibi; IR: riittämättömän vasteen saaneet (inadequate responder); mono: monoterapia; MTX: metotreksaatti; PBO: lumevalmiste (plasebo).

a ”Ei taudin etenemistä” määriteltiin tilanteeksi, jossa mTSS-pistemäärän muutos oli ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 verrattuna lumevalmisteeseen (tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (nimellinen p-arvo).

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Hoito filgotinibin 200 mg:n annoksella paransi merkitsevästi fyysistä toimintakykyä, kun mittausperusteena käytettiin HAQ-DI-pistemäärän muutosta lähtötilanteesta (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: HAQ-DI-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikoilla 12, 24 ja 52 FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa

Hoito	Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	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
Viikko											
HAQ-DI-mittari (Health Assessment Questionnaire Disability)											
Lähtötilanteen pistemäärät	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: adalimumabi; bDMARD: biologinen DMARD; csDMARD: tavanomainen synteettinen DMARD (conventional synthetic DMARD); DMARD: tautiprosessia hidastava reumalääke (disease-modifying antirheumatic drug); FIL: filgotinibi; IR: riittämättömän vasteen saaneet (inadequate responder); mono: monoterapia; MTX: metotreksaatti; PBO: lumevalmiste (plasebo).

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 verrattuna lumevalmisteeseen (tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (nimellinen p-arvo).

Terveydentilaan liittyviä hoitotuloksia arvioitiin SF-36-mittarilla (Short Form). SF-36-mittarin fyysisten osatekijöiden yhteenvedon pistemäärät sekä FACIT-F-pistemäärät (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) paranivat lähtötilanteesta viikkoihin 12 ja 24 mennessä numeerisesti enemmän filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin tai muiden tavanomaisten synteettisten DMARD-lääkkeiden kanssa saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta

yhdessä metotreksaatin tai tavanomaisten synteettisten DMARD-lääkkeiden kanssa tai pelkkää metotreksaattia saaneisiin potilaisiin.

Pitkän aikavälin teho

Pitkän aikavälin vaiheen 2 avoimessa jatkotutkimuksessa (DARWIN 3) todettiin jatkuvia ja kestäviä vasteita; ACR20/50/70-vasteet säilyivät jopa 3 vuoden ajan filgotinibia 200 mg:n annoksella monoterapiana tai yhdessä metotreksaatin kanssa saaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset filgotinibin käytöstä kroonisen idiopaattisen artriitin (mukaan lukien nivelreuman, selkärankareuman, nivelpsoriaasin ja lastenreuman) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu filgotinibi imeytyi nopeasti, ja sen huippupitoisuuden mediaani plasmassa todettiin 2–3 tunnin kuluttua lääkkeen annosta toistuvan annostelun jälkeen; sen ensisijaisen metaboliitin GS-829845:n huippupitoisuuden mediaani plasmassa todettiin 5 tunnin kuluttua lääkkeen annosta toistuvan annostelun jälkeen. Filgotinibin ja GS-829845:n altistukset (AUC) ja C_{max} olivat samankaltaisia terveillä aikuisilla tutkittavilla ja nivelreumapotilailla. Filgotinibin ja GS-829845:n altistukset (AUC) ja C_{max} olivat suhteessa annokseen terapeuttisella annosalueella. Filgotinibin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 2–3 vuorokaudessa, eikä kertymistä käytännössä ilmene, kun lääkettä annetaan kerran vuorokaudessa. GS-829845:n vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 4 vuorokaudessa, ja kertyminen on noin 2-kertaista, kun filgotinibia annetaan kerran vuorokaudessa.

Altistuksessa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja paastotilaan verrattuna, kun filgotinibia annettiin joko runsas- tai vähärasvaisen aterian yhteydessä. Filgotinibin voi ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Filgotinibin ja GS-829845:n toistuvan annostelun farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Filgotinibin ja GS-829845:n toistuvan annostelun farmakokineettiset parametrit, kun filgotinibia oli annettu 200 mg suun kautta aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan keskivaiketta tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaville aikuisille

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

CV: variaatiokerroin

a Tutkimusten FINCH 1, FINCH 2 ja FINCH 3 intensiivisistä farmakokineettisistä analyyseistä, joissa tarkasteltiin nivelreumapotilaita, jotka saivat 200 mg filgotinibia kerran vuorokaudessa.

b N = 37

c N = 33

Jakautuminen

Filgotinibi ja GS-829845 sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin vähäisessä määrin (filgotinibin sitoutumisaste 55–59 % ja GS-829845:n sitoutumisaste 39–44 %). Filgotinibin veri–plasma-suhteen vaihteluväli oli 0,85–1,1. Tämä osoittaa, että filgotinibi ja GS-829845 eivät pyri jakautumaan ensisijaisesti verisoluihin. Filgotinibi ja GS-829845 ovat P-gp-kuljettajaproteiinin substraatteja.

Biotransformaatio

Filgotinibi metaboloituu laajalti, ja noin 9,4 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy muuttumattomana filgotinibina virtsaan ja noin 4,5 % ulosteeseen. Filgotinibi metaboloituu pääasiassa CES2-entsyymin välityksellä ja vähemmässä määrin CES1-entsyymin välityksellä. Sekä CES2- että CES1-entsyymi muodostavat GS-829845:tä, joka on veressä kiertävä aktiivinen metaboliitti ja kanta-ainettaan noin 10 kertaa heikompi. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa suurin osa plasmassa kiertävästä radioaktiivisuudesta aiheutui filgotinibista ja GS-829845:stä (filgotinibi 2,9 % ja GS-829845-metaboliitti 92 %). Muita merkittäviä metaboliitteja ei tunnistettu.

Koska sekä filgotinibi että GS-829845 vaikuttavat osaltaan tehoon, niiden altistukset yhdistettiin yhdeksi parametriksi: AUC_{eff} . AUC_{eff} on filgotinibin ja GS-829845:n AUC-arvojen summa niiden vastaavilla molekyylipainoilla ja voimakkuuksilla korjattuna.

Eliminaatio

Noin 87 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan filgotinibina ja sen metaboliitteina, ja noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen. GS-829845:n osuus oli noin 54 prosentista virtsaan ja noin 8,9 prosentista ulosteeseen erittyneestä annoksesta. Filgotinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 7 tuntia ja GS-829845:n noin 19 tuntia.

Muut erityisryhmät

Paino, sukupuoli, rotu ja ikä

Ruumiinpainolla, sukupuolella, rodulla ja iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta filgotinibin tai GS-829845:n farmakokinetiikkaan (AUC).

Iäkkäät

Keskimääräisissä filgotinibi- tai GS-829845-altistuksissa (AUC ja C_{max}) ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja ≥ 65 -vuotiaiden iäkkäiden potilaiden ja < 65 -vuotiaiden aikuisten potilaiden välillä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta ($CrCl$ 60 – < 90 ml/min) ei vaikuttanut filgotinibin tai GS-829845:n farmakokinetiikkaan. Tutkittavilla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ($CrCl$ 30 – < 60 ml/min), filgotinibi- tai GS-829845-altistusten (AUC) ja yhdistetyn AUC_{eff} -arvon (≤ 2 -kertainen) todettiin suurentuneen. Tutkittavilla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($CrCl$ 15 – < 30 ml/min), filgotinibialtistus (AUC) suureni 2,2-kertaiseksi ja GS-829845-altistus suureni merkittävästi, 3,5-kertaiseksi, jolloin AUC_{eff} -arvo suureni 3-kertaiseksi. Filgotinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ($CrCl < 15$ ml/min).

Heikentynyt maksan toiminta

Erillisissä filgotinibin ja GS-829845:n erillisissä altistuksissa (AUC) tai niiden yhdistetyssä altistuksessa (AUC_{eff}) ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia tutkittavilla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh-luokka B). Filgotinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkittavilla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh-luokka C).

Filgotinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Filgotinibin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden mahdolliset yhteisvaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa 7 (suureneminen ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”; ei vaikutusta -rajat ovat 70–143 %, ellei toisin ilmoiteta).

Taulukko 7: Filgotinibilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset¹

Lääkevalmisteet terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan	Vaikutukset lääkevalmisteen pitoisuuksiin: AUC- ja C _{max} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Samanaikaista käyttöä filgotinibin kanssa koskeva suositus
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) ² (P-gp:n induktio)	Filgotinibi: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli (200 mg:n kerta-annos) ³ (P-gp:n esto)	Filgotinibi: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
MAHAHAPON ERITYSTÄ VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
Famotidiini (40 mg kahdesti vuorokaudessa) ² (Suurentaa mahan pH-arvoa)	Filgotinibi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) ² (Suurentaa mahan pH-arvoa)	Filgotinibi: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini (850 mg:n kerta-annos) ⁴ (OCT2:n, MATE1:n ja MATE-2K:n esto)	Metformiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
EHKÄISYTABLETIT		
Etinyyliestradioli (0,03 mg:n kerta-annos) / levonorgestreeli (0,15 mg:n kerta-annos) ⁴	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestreeli: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.

Lääkevalmisteet terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan	Vaikutukset lääkevalmisteen pitoisuuksiin: AUC- ja C _{max} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Samanaikaista käyttöä filgotinibin kanssa koskeva suositus
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (2 mg:n kerta-annos) ^{4,5} (CYP3A4:n esto)	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.

GS-829845: filgotinibin ensisijainen metaboliitti.

- 1 Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.
- 2 Tutkimuksessa käytettiin filgotinibin 200 mg:n kerta-annosta.
- 3 Tutkimuksessa käytettiin filgotinibin 100 mg:n kerta-annosta.
- 4 Tutkimuksessa käytettiin filgotinibin 200 mg:n annosta kerran vuorokaudessa annettuna.
- 5 Midatsolaamin ja 1'OH-midatsolaamin bioekvivalenssirajat ovat 80–125 %.
- 6 Koska sekä filgotinibi että GS-829845 vaikuttavat osaltaan tehoon, niiden altistukset yhdistettiin yhdeksi parametriksi: AUC_{eff}. AUC_{eff} on filgotinibin ja GS-829845:n yhdistetty AUC-arvo niiden vastaavilla molekyyli-painoilla ja voimakkuuksilla korjattuna.

Filgotinibin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tiedot osoittavat, että filgotinibi ja GS-829845 eivät estä seuraavien entsyymien aktiivisuutta: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Filgotinibin kykyä indusoida CYP2B6:n konstitutiivisen androstaanireseptorin (CAR) välittämää metaboliaa *in vivo* ei tunneta. *In vitro* -tiedoista, jotka koskevat filgotinibin mahdollista kykyä estää tai indusoida CYP1A2:ta, ei voida tehdä johtopäätöksiä. *In vivo* -tiedot eivät osoittaneet CYP3A4:n välittämän metabolian estoa tai induktiota.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että filgotinibi ja GS-829845 eivät ole OCT1:n, BSEP:n, OAT1:n, OAT3:n tai OAT4:n estäjiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. *In vitro* -tiedot osoittavat, että filgotinibi ja GS-829845 pystyvät estämään OATP1B1:tä, OATP1B3:a, OCT2:ta, MATE1:tä (vain filgotinibi) ja MATE-2K:ta. Vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että filgotinibi ei ole P-gp:n tai BCRP:n estäjä, tulokset GS-829845:n osalta ovat epäselviä, eikä GS-829845:n aiheuttamaa P-gp:n tai BCRP:n estoa *in vivo* voida poissulkea.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Filgotinibin karsinogeenisuutta arvioitiin 6 kuukautta kestäneessä RasH2-transgeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa ja 2 vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Filgotinibi ei ollut karsinogeeninen hiirillä annosten ollessa enintään 150 mg/kg/vrk. Näistä annoksista koitui noin 25-kertainen altistus ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 100 mg:n annokseen nähden ja 12-kertainen altistus ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden. Kaksi vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa filgotinibihoito lisäsi hyvänlaatuisten välisolukasvainten ilmaantuvuutta ja vähensi niiden piilevyyttä suurimmalla annoksella 45 mg/kg/vrk (noin 4,2-kertaisilla altistuksilla ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden). Tämän löydöksen kliininen merkitys on vähäinen.

Filgotinibi ei ollut mutageeninen tai klastogeeninen bakteerien *in vitro* -takaisinmutaatiotestissä, *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestissä eikä rottien *in vivo* -mikrotumatestissä.

Etuhampaiden ameloblastien rappeutumista tai nekroosia havaittiin rotilla altistuksilla, jotka olivat 21–28 kertaa suurempia kuin kliiniset altistukset 200 mg:n filgotinibiannoksella; haittavaikutuksettomalla annostasolla (NOAEL) altistusmarginaalit olivat 3,5–8-kertaisia. Näiden hampaisiin liittyvien

havaintojen merkityksen katsotaan ihmisten kannalta vähäinen, sillä toisin kuin aikuispotilailla, ameloplastit säilyvät rotilla aikuisikäen asti ja tukevat etuhampaiden elinikäistä jatkuvaa kasvua.

Filgotinibia saaneilla rotilla ja koirilla havaittiin spermatogeneesin häiriöitä ja histopatologisia vaikutuksia urosten lisääntymiselimissä (kiveksissä ja lisäkiveksissä). Koirille (herkin laji) haittavaikutuksettomalla annostasolla (NOAEL) altistusmarginaali on 2,7-kertainen ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden. Histologisten vaikutusten vaikeusaste oli annosriippuvainen. Spermatogeeniset ja histopatologiset vaikutukset eivät olleet täysin korjautuvia pienillä altistuksilla, ja ne olivat korjautumattomia altistusmarginaaleilla, jotka olivat noin 7–9-kertaisia ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkion/sikiön kehitystä koskeissa tutkimuksissa havaittiin sikiökuolleisuutta ja teratogeenisuutta altistuksilla, jotka olivat verrattavissa ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen. Sisäelinten ja luuston epämuodostumia ja/tai muutoksia havaittiin filgotinibin kaikilla annostasoilla.

Filgotinibia annettiin tiineille rotille annoksilla 25, 50 ja 100 mg/kg/vrk. Kaikilla annostasoilla todettiin annoksesta riippuvaista aivokammioiden nestemäärän lisääntymisen, laajentuneiden virtsanjohdinten ja useiden nikamaepämuodostumien ilmaantuvuuden kasvua. Annoksella 100 mg/kg/vrk havaittiin sikiöiden varhaisten ja myöhäisten resorptioiden määrän lisääntymistä sekä elinkelpoisten sikiöiden määrän vähenemistä. Lisäksi sikiöpainot laskivat.

Filgotinibi aiheutti kaneilla sisäelinten epämuodostumia pääasiassa keuhkoissa sekä sydämessä ja verenkiertoelimistössä annostasolla 60 mg/kg/vrk. Filgotinibi aiheutti luuston epämuodostumia selkärangan alueella, pääasiassa nikamissa, kylkiluissa ja rintalastanikamissa, annostasoilla 25 ja 60 mg/kg/vrk. Yhteen kasvaneita rintalastanikamia esiintyi myös, kun filgotinibiannos oli 10 mg/kg/vrk. Hidastuneesta luuston luutumisesta oli näyttöä annoksen ollessa 60 mg/kg/vrk.

Filgotinibin ja GS-829845:n pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa ei todettu rottien pre- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Filgotinibia ja GS-829845:tä havaittiin imevissä rotanpoikasissa, kun filgotinibia oli annettu imettäville naarasrotille 6. tiineyspäivästä 10:nteen synnytyksen jälkeiseen päivään annostasoilla 2, 5 ja 15 mg/kg/vrk. Tämä johtui todennäköisesti maidossa olevasta filgotinibista. Suurimmalla tutkitulla annoksella emorottien systeeminen altistus (AUC) filgotinibille oli noin 2-kertainen ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden; imevien poikasten altistukset olivat alle 6 % emon altistuksesta 10. päivänä synnytyksen jälkeen. Eläinten alhaisen altistuksen takia katsottiin, ettei pre- ja postnataalista kehitystä koskeneesta tutkimuksesta voida tehdä johtopäätöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu tärkkelys
Kolloidinen piidioksidi
Fumaarihappo
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoiset, suuritiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistetut purkit, jotka on suljettu induktiosaumatulla alumiinifoliotiivisteellä vuoratulla, polypropeenista (PP) valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla. Jokainen purkki sisältää joko silikageelikuivausainesäiliön tai -pussin ja polyesterisen vanupallon.

Saatavilla ovat seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Jyseleca-valmisteen tuloa markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusohjelman tavoitteena on lisätä terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden tietoisuutta vakavien ja opportunististen infektioiden, sikiön epämuodostumien (raskauteen liittyvä riski), miesten hedelmällisyyteen mahdollisesti kohdistuvan vaikutuksen, laskimotromboemboolian (VTE) ja merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) riskeistä ja näiden riskien hallinnasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Jyseleca on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille / hoitaville henkilöille, joiden odotetaan määräävän, jakavan tai käyttävän Jyseleca-valmistetta, toimitetaan seuraava koulutuspakkaus tai tarjotaan mahdollisuus sen käyttöön:

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun koulutusmateriaalin on sisällettävä seuraavat:

- valmisteyhteenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaskortti.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Yleistason esittely, jossa kerrotaan, että terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas sisältää tärkeää tietoa potilaskeskustelujen tueksi filgotinibia määrättäessä. Oppaassa on myös oltava tietoa toimenpiteistä, joilla pienennetään keskeisiin turvallisuusnäkökohtiin liittyvää riskiä filgotinibin käytön yhteydessä.
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tekstiä, jossa kehoitetaan kertomaan potilaille potilaskortin tärkeydestä.
- Vakavien ja opportunististen infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin ja vyöruusun, riski
 - tietoa filgotinibihoidon aikaisesta infektioriskistä
 - yksityiskohtaista tietoa infektioriskin pienentämisestä tietyin kliinisin toimenpitein (huomioitavat vasta-aiheet ennen filgotinibihoidon aloittamista; tuberkuloosin, vyöruusun ja virushepatiitin seulonta sekä toimenpiteet infektiotilanteessa)
 - kehoitus välttää eläviä heikennettyjä rokotteita juuri ennen filgotinibihoitoa ja hoidon aikana
 - tietoa potilaille tarkoitetuista ohjeista hakeutua viipymättä hoitoon, jos heillä ilmenee mitä tahansa infektiioon viittaavia oireita.
- Sikiökuolleisuuden ja teratogeenisuuden riski
 - tietoa filgotinibihoitoon liittyvästä teratogeenisuusriskistä
 - yksityiskohtaista tietoa raskaudenaikaisen altistuksen riskiä pienentävistä toimista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seuraavaan perustuen: filgotinibi on vasta-aiheista raskauden aikana; naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan filgotinibihoidon lopettamisen jälkeen; potilasta on kehoitettava ilmoittamaan heti terveydenhuollon ammattilaiselle, jos hän epäilee olevansa raskaana tai raskaus varmistuu; terveydenhuollon ammattilaisen on aktiivisesti keskusteltava potilaan kanssa senhetkisistä tai tulevista raskaussuunnitelmista
 - kehoitus neuvoa potilaille, että filgotinibia ei saa käyttää, jos potilas imettää tai aikoo imettää.
- Spermatogeneesin häiriöiden riski, joka voi johtaa miesten hedelmällisyyden heikkenemiseen
 - tietoa filgotinibihoitoon liittyvästä mahdollisesta, spermatogeneesin häiriöiden riskistä saatavilla olevien tietojen mukaan
 - kehoitus keskustella miespotilaiden kanssa heidän suunnitelmistaan isäksi tulosta, sekä ilmoittamaan filgotinibihoitoon liittyvästä siittiömäärän vähenemisen mahdollisuudesta ja sen mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen.
- Laskimotromboembolian riski
 - filgotinibin käyttöä koskevia ohjeita potilaille, joilla on laskimotromboembolian riskitekijöitä
 - tietoa filgotinibihoitoon liittyvästä laskimotromboembolian riskistä
 - yksityiskohtaista tietoa laskimotromboembolian riskin hallinnasta tietyin kliinisin toimenpitein (filgotinibihoidon keskeyttäminen, jos laskimotromboembolian kliinisiä oireita ilmenee, potilaiden laskimotromboemboliariskin säännöllinen uudelleenarviointi).
- Merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) mahdollinen riski
 - filgotinibin käyttöä koskevia ohjeita potilaille, joilla on merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä
 - tietoa filgotinibihoitoon liittyvästä merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskistä
 - tietoa lipidiarvojen suurenemisen riskistä, kuten kokonaiskolesteroli- ja HDL-arvojen annosriippuvaisen suurenemisen riskistä.

- Valmisteen määrääminen hyvin iäkkäille (vähintään 75-vuotiaille)
 - tietoa vähintään 75-vuotiaiden potilaiden filgotinibihoidosta
 - vähintään 75-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille käytettävää filgotinibiannosta koskevia ohjeita
- Tietoa siitä, miten terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut digitaaliset tiedot saa käyttöön.
- Ohjeet siitä, mihin haittatapahtumista voi ilmoittaa.

Potilaille tarkoitetun tietopakettin on sisällettävä seuraavat:

- pakkausseloste
- potilaskortti.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Filgotinibin määräjän yhteystiedot.
- Kehotus, että potilaan on pidettävä potilaskorttia aina mukanaan ja näytettävä se hoitoonsa osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille (esim. muille kuin filgotinibia määränneille lääkäreille ja päivystyspoliklinikan henkilöstölle jne.).
- Tietoa syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian oireista ja merkeistä, jotka potilaan täytyy tietää ja joita havaitessaan hänen on hakeuduttava hoitoon.
- Tietoa vakavien ja opportunististen infektioiden, mukaan lukien vyöruusun, oireista ja merkeistä, jotka potilaan täytyy tietää ja joita havaitessaan hänen on hakeuduttava hoitoon
 - tietoa potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille riskeistä, joita liittyy elävien rokotteiden antamiseen filgotinibihoidon aikana.
- Tietoa raskaudesta, ehkäisystä ja imetyksestä
 - selvä viesti siitä, että filgotinibia ei saa käyttää raskauden aikana
 - ohjeet potilaille siitä, että heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä filgotinibihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen
 - ilmoitus, että filgotinibia ei pidä käyttää imetyksen aikana
 - tietoa mahdollisista vaikutuksista miesten hedelmällisyyteen.
- Tietoa kolesteroliarvojen seurannasta hoidon aikana.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 100 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

QR-koodi lisätään

www.jyseleca.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jyseleca 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 100 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 200 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

QR-koodi lisätään

www.jyseleca.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/004 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jyseleca 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 200 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/004 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit filgotinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jyseleca on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jyseleca-valmistetta
3. Miten Jyseleca-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jyseleca-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jyseleca on ja mihin sitä käytetään

Jyseleca-valmisteen vaikuttava aine on filgotinibi, joka kuuluu januskinaasin estäjien lääkeriikmään. Ne auttavat vähentämään tulehdusta.

Jyseleca-valmistetta käytetään nivelreumaa sairastavien aikuisten hoitoon. Nivelreuma on nivelten tulehdussairaus. Lääkettä voidaan käyttää, jos aiempi hoito ei ole tehonnut tarpeeksi hyvin tai sitä ei ole siedetty. Jyseleca-valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä toisen reumalääkkeen, metotreksaatin, kanssa.

Jyseleca vähentää tulehdusta elimistössä. Se auttaa vähentämään nivelten kipua, väsymistä, jäykkyyttä ja turvotusta, ja se hidastaa nivelten luu- ja rustovaurioiden kehittymistä. Tämä voi helpottaa tavallisista päivittäisistä toimista suoriutumista ja parantaa siten elämänlaatua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jyseleca-valmistetta

Älä ota Jyseleca-valmistetta

- jos olet allerginen filgotinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi
- jos sinulla on aktiivinen vakava infektio, ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”
- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **älä ota Jyseleca-valmistetta ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Jyseleca-valmistetta:

- **jos sinulla on infektio** tai jos saat usein infektioita. Kerro lääkärille, jos sairastut (varsinkin jos sinulla on kuumetta tai vilunväristyksiä, hengenahdistusta, jatkuvaa yskää tai väsymystä) Jyseleca-valmisteen käytön aikana. Jyseleca voi heikentää elimistösi kykyä torjua infektioita. Se voi pahentaa olemassa olevaa infektiota tai suurentaa uuden infektion todennäköisyyttä. Jos olet vähintään 75-vuotias, sinulla on suurempi riski saada vakava infektio.
- **jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi** tai olet ollut kosketuksissa sellaisen henkilön kanssa, jolla on tuberkuloosi. Sinulle on ehkä tehtävä tutkimuksia tuberkuloosin varalta ennen Jyseleca-hoitoa ja Jyseleca-hoidon aikana.
- **jos sinulla on joskus ollut vyöruusu**, sillä Jyseleca voi edistää sen uusiutumista. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee kivuliasta, rakkulaista ihottumaa Jyseleca-hoidon aikana, sillä se voi olla vyöruusun oire.
- **jos sinulla on joskus ollut hepatiitti B tai C**
- **jos sinulla on syöpä**. Lääkärin on päätettävä, voidaanko sinulle antaa Jyseleca-valmistetta.
- **jos sinulla on suuri ihosyövän kehittymisen riski**, jolloin lääkäri saattaa suositella ennaltaehkäiseviä toimia, kuten säännöllisiä ihon tutkimuksia Jyseleca-hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle kehittyy uusi ihomuutos tai jonkin ihoalueen ulkonäkö muuttuu jollakin tavalla. Joillekin Jyseleca-valmistetta saaneille potilaille on kehittynyt ihosyöpä.
- **jos olet mies**, sillä Jyseleca voi heikentää hedelmällisyyttä (heikentää kykyäsi siittää lapsi) tai aiheuttaa hedelmättömyyttä (kyvyttömyyttä siittää lapsi). Ks. myös kohta ”Miesten hedelmällisyys”.
- **jos sinut on äskettäin rokotettu** tai sinut on tarkoitus rokottaa. Tietyntyyppisten rokotteiden (elävien rokotteiden) antamista ei suositella Jyseleca-hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin aloitat Jyseleca-hoidon. He haluavat ehkä varmistaa, että rokotuksesi ovat ajan tasalla.
- **jos sinulla on sydänvaivoja, korkea verenpaine tai korkea kolesteroli**
- **jos sinulla on ollut veritulppa** jalan laskimossa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoembolia) joskus aiemmin. Kerro lääkärille, jos jalkasi muuttuu kivuliaaksi ja turpoaa tai jos sinulla ilmenee rintakipua tai hengenahdistusta, sillä ne voivat olla laskimoveritulpan oireita.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Jyseleca

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, etenkin jos käytät lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään (kuten atsatiopriinia, siklosporiinia tai takrolimuusia).

On myös hyvin tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista:

- lääkkeet, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, sepelvaltimotaudin tai korkean verenpaineen hoitoon (kuten digoksiini, diltiatseemi, karvediloli tai valsartaani)
- lääkkeet, joita käytetään korkean kolesterolin hoitoon (kuten fenofibraatti tai statiinit, atorvastatiini, pravastatiini tai simvastatiini mukaan lukien).

Raskaus, ehkäisy, imetys ja miesten hedelmällisyys

Raskaus

Jyseleca-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, älä ota tätä lääkettä. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Ehkäisy

Vältä raskaaksi tulemista Jyseleca-hoidon aikana. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisyä Jyseleca-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Jyseleca-annoksen ottamisen jälkeen. Jos tulet raskaaksi Jyseleca-hoidon aikana, lopeta heti tablettien ottaminen ja kerro asiasta lääkärille.

Imetys

Älä imetä Jyseleca-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö vaikuttava aine ihmisen rintamaitoon.

Miesten hedelmällisyys

Jos olet mies ja käytät Jyseleca-valmistetta, on mahdollista, että tämä lääke voi vaikuttaa siittiötuotantoon ja heikentää hedelmällisyyttä (heikentää kykyä siittää lapsi) tai aiheuttaa hedelmättömyyttä (kyvyttömyyttä siittää lapsi). Ei tiedetä, ovatko nämä vaikutukset tilapäisiä vai pysyviä. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysyttävää asiasta tai tämä huolestuttaa sinua.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jyseleca voi aiheuttaa heitehuimausta. Jos sinua huimaa Jyseleca-valmisteen käytön aikana, älä aja äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita.

Jyseleca sisältää laktoosia

Yksi Jyseleca 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 76 mg laktoosia, ja yksi Jyseleca 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152 mg laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Jyseleca-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 200 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Jos olet yli 75-vuotias tai jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri saattaa suositella annokseksi yhtä 100 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on vakavia maksavaivoja, sillä siinä tapauksessa Jyseleca-valmistetta ei suositella sinulle.

Niele tabletti vesilasillisen kanssa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia ennen nielemistä, sillä se saattaa vaikuttaa elimistöön pääsevän lääkkeen määrään. Jyseleca-valmisteen voi ottaa aterian yhteydessä tai aterioiden välissä. Älä niele kuivausainetta.

Ota Jyseleca aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tablettien oton.

Lääkäri saattaa keskeyttää hoidon tilapäisesti tai pysyvästi, jos veren valko- tai punasolujen määrä on verikokeiden mukaan pieni.

Jos otat enemmän Jyseleca-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Jyseleca-valmistetta

- Jos unohdat annoksen, ota se heti kun muistat.
- Jos annos unohtuu kokonaiseksi vuorokaudeksi (24 tuntia), jätä unohtunut annos väliin ja ota vain yksi annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Jyseleca-valmisteen oton

Jos lopetat Jyseleca-valmisteen oton, kerro siitä heti lääkärillesi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Ota yhteys lääkäriin tai hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on vakavan infektion merkkejä, kuten

- kuumetta ja virtsatieinfektion oireita (tavallista tiheämpi virtsaamistarve, virtsaamiskivut tai -epämukavuus tai selkäkipu). Virtsatieinfektiot ovat yleisiä (saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla kymmenestä), ja jotkin niistä voivat olla vakavia.
- keuhkoinfektio (keuhkokuume): oireita voivat olla jatkuva yskä, kuume, hengenahdistus ja väsymys. Tämä on melko harvinainen haittavaikutus (saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta).
- vyöruusu (herpes zoster): oireena voi olla kivulias rakkulainen ihottuma. Tämä on melko harvinainen haittavaikutus (saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset

(saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- kurkku- ja nenäinfektiot
- heitehuimaus
- pahoinvointi.

Melko harvinaiset

(saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta)

Verikokeista voidaan todeta

- veren valkosolujen (neutrofiilien) vähäinen määrä
- kreatiinifosfokinaasi-nimisen lihasentsyymin pitoisuuden suureneminen
- veren rasva-arvojen (kolesterolin) suureneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Jyseleca-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että purkin suun päällä oleva sinetti on rikki tai se puuttuu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jyseleca sisältää

- Vaikuttava aine on filgotinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 tai 200 mg filgotinibia (filgotinibimaleaattina).
- Muut aineet ovat
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu tärkkelys, kolloidinen piidioksidi, fumaarihappo, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat beigejä, kooltaan 12 mm × 7 mm, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”100”.

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat beigejä, kooltaan 17 mm × 8 mm, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”200”.

Jyseleca 100 mg ja 200 mg ovat saatavilla 30 tabletin purkeissa ja pakkauksissa, joissa on 3 purkkia ja jokaisessa purkissa 30 tablettia. Kussakin purkissa on silikageelikuivausainetta, joka on jätettävä purkkiin suojaamaan tabletteja. Silikageelikuivausaine on erillisessä annospussissa tai säiliössä, eikä sitä saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Galapagos Biopharma Belgium B.V.
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Galapagos Biopharma Belgium B.V.
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Galapagos Biopharma Spain, S.L.
Tel: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Nederland

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

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

QR-koodi lisätään

www.jyseleca.eu