

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jyseleca 100 mg filmtabletta
Jyseleca 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Jyseleca 100 mg filmtabletta

Minden filmtabletta 100 mg filgotinibnek megfelelő filgotinib-maleátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Minden 100 mg-os filmtabletta 76 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában).

Jyseleca 200 mg filmtabletta

Minden filmtabletta 200 mg filgotinibnek megfelelő filgotinib-maleátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Minden 200 mg-os filmtabletta 152 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Jyseleca 100 mg filmtabletta

Bézs színű 12 × 7 mm-es, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „G” jelzéssel, másik oldalán „100” jelzéssel ellátva.

Jyseleca 200 mg filmtabletta

Bézs színű, 17 × 8 mm-es, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „G” jelzéssel, másik oldalán „200” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Jyseleca közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő olyan felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). A Jyseleca monoterápiaként vagy metotrexáttal (MTX) kombinációban alkalmazható.

Colitis ulcerosa

A Jyseleca a közepesen súlyos és súlyos fokú aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, akiknél a terápiás válasz megszűnt vagy akiknél intolerancia áll fenn a biológiai hatóanyaggal szemben.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A filgotinib kezelést a rheumatoid arthritis vagy a colitis ulcerosa kezelésében jártas orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A filgotinib javasolt dózisa felnőtteknek 200 mg, naponta egyszer.

A VTE, MACE vagy a malignus betegségek fokozott kockázatának kitett felnőtteknél (lásd 4.4 pont) az ajánlott dózis naponta egyszer 100 mg, amit a betegség elégtelen kontrollja esetén napi egyszeri 200 mg-ra lehet emelni. Hosszú távú kezelés esetén a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni.

Colitis ulcerosa

Indukciós kezelés

Az indukciós kezelés javasolt dózisa 200 mg naponta egyszer.

Azoknál a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akiknél nem tapasztalható megfelelő terápiás előny a kezdeti 10 hetes kezelés során, naponta egyszer 200 mg filgotinibbel végzett további 12 hetes indukciós kezelés a tünetek további enyhülését biztosíthatja (lásd 5.1 pont). Azoknak a betegeknél, akiknél nem tapasztalható terápiás előny 22 hetes kezelést követően, abba kell hagyniuk a filgotinib szedését.

Fenntartó kezelés

A fenntartó kezelés ajánlott dózisa naponta egyszer 200 mg.

A VTE, MACE vagy a malignus betegségek fokozott kockázatának kitett felnőtteknél (lásd 4.4 pont) a fenntartó kezelés ajánlott dózisa naponta egyszer 100 mg. A betegség fellángolása esetén a dózist napi egyszeri 200 mg-ra lehet emelni. Hosszú távú kezelés esetén a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni.

Laboratóriumi monitorozás, az adagolás megkezdése vagy felfüggesztése

A laboratóriumi monitorozásra, illetve az adagolás megkezdésére vagy felfüggesztésére vonatkozó iránymutatást az 1. táblázat tartalmazza. Ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni a fertőzés megszűnéséig (lásd 4.4 pont).

1. táblázat: Laboratóriumi eredmények és monitorozási iránymutatás

Laboratóriumi eredmény	Teendő	Monitorozási iránymutatás
Abszolút neutrophilszám (ANC)	A kezelést nem szabad megkezdeni vagy fel kell függeszteni, ha az $ANC < 1 \times 10^9$ sejt/l, és akkor indítható újra, ha az ANC ezt az értéket ismét meghaladja	A kezelés megkezdése előtt, azt követően pedig a rutin betegellátási gyakorlat szerint
Abszolút lymphocytaszám (ALC)	A kezelést nem szabad megkezdeni vagy fel kell függeszteni, ha az $ALC < 0,5 \times 10^9$ sejt/l, és akkor indítható újra, ha az ALC ezt az értéket ismét meghaladja	
Hemoglobin (Hb)	A kezelést nem szabad megkezdeni vagy fel kell függeszteni, ha a $Hb < 8$ g/dl. A kezelés akkor indítható újra, ha a Hb ezt az értéket ismét meghaladja	
Lipid paraméterek	A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó nemzetközi szakmai irányelvek szerint kell kezelni	12 héttel a kezelés megkezdése után, azt követően pedig a hyperlipidaemiára vonatkozó nemzetközi szakmai irányelvek szerint

Különleges betegcsoportok

Idősek

Rheumatoid arthritis

A 65 éves és ennél idősebb, rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az ajánlott dózis naponta egyszer 100 mg, amit a betegség elégtelen kontrollja esetén napi egyszeri 200 mg-ra lehet emelni (lásd 4.4 pont). Hosszú távú kezelés esetén a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni.

Colitis ulcerosa

A 65 éves és ennél idősebb, colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az indukciós kezelés ajánlott dózisa napi egyszer 200 mg, a fenntartó kezelés ajánlott dózisa napi egyszer 100 mg (lásd 4.4 pont). A betegség fellángolása esetén a dózist napi egyszeri 200 mg-ra lehet emelni. Hosszú távú kezelés esetén a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni. A filgotinib nem ajánlott 75 éves és ennél idősebb betegeknél, mivel nem állnak rendelkezésre adatok ebben a betegcsoportban.

Vesekárosodás

Enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin clearance $[CrCl]: \geq 60$ ml/perc) nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a javasolt dózis napi egyszeri 100 mg filgotinib ($CrCl: 15 - < 60$ ml/perc). A filgotinibet nem vizsgálták végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($CrCl: < 15$ ml/perc), így alkalmazása ebben a betegpopulációban nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú (Child-Pugh A vagy B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A filgotinibet nem vizsgálták súlyos fokú májkárosodásban

szenvetű betegeknel (Child-Pugh C stádium), így alkalmazása ebben a betegpopulációban nem ajánlott (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdűlők

A filgotinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

A Jyseleca étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül bevehető (lásd 5.2 pont). Nem vizsgálták, hogy a tabletta eltörhető, összetörhető vagy szétrágható-e, ezért javasolt egészben lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis (tbc) vagy aktív súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A filgotinib a következő esetekben csak akkor alkalmazható, ha a betegek számára nem áll rendelkezésre megfelelő kezelési alternatíva:

- 65 éves és annál idősebb betegek;
- olyan betegek akiknek az anamnézisében atherosclerotikus cardiovascularis betegség vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényező (például aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzók) szerepel;
- malignus betegségek kockázati tényezőivel rendelkező betegek (például fennálló malignus betegség vagy az anamnézisben szereplő malignus betegség)

Immunszuppresszív gyógyszerek

A filgotinib egyéb potens immunszuppresszánszal (pl. ciklosporin, takrolimus), biológiai gyógyszerekkel vagy más Janus-kináz (JAK)gátlókkal történő együttes alkalmazása nem javasolt, mert az additív immunszuppresszió kockázata nem zárható ki.

Fertőzések

A filgotinibbel kezelt betegeknel beszámoltak fertőzésekről, néha súlyos fertőzésekről. A filgotinibbel kapcsolatban közölt leggyakoribb súlyos fertőzés a pneumonia volt (lásd 4.8 pont). Az opportunista fertőzések közül tbc, oesophagealis candidiasis és cryptococcosis eseteket jelentettek a filgotinib alkalmazása kapcsán.

A filgotinib kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a kezelés előnyeit és kockázatait azoknál a betegeknél, akik:

- krónikus vagy rekurrens fertőzésben szenvednek;
- tuberculosisnak voltak kitéve;
- a anamnézisükben súlyos vagy opportunista fertőzés szerepel;
- olyan területen laktak vagy olyan területre utaztak, ahol endémiás tuberculosis vagy endémiás gombás fertőzések fordulnak elő; vagy
- olyan alapbetegségük van, amely hajlamossá teheti őket a fertőzésekre.

A betegeket a filgotinib kezelés alatt és a kezelés után is szorosan monitorozni kell fertőzés kialakulásának jelei és tünetei szempontjából. Ha a filgotinib kezelés alatt fertőzés alakul ki, a beteget gondosan monitorozni kell, illetve a filgotinib kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, ha a beteg nem reagál a standard antimikrobiális terápiára. A filgotinib kezelés a fertőzés megszűnése után indítható újra.

Mivel az idősek és általában a diabetesben szenvedő betegek körében nagyobb a fertőzések előfordulási gyakorisága, az idősek és a diabetesben szenvedő betegek kezelésekor körültekintően kell eljárni. A 65 éves és ennél idősebb betegeknél csak akkor szabad alkalmazni a a filgotinib, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva (lásd 4.2 pont).

Tuberculosis

A filgotinib kezelés megkezdése előtt a betegeket szűrni kell tuberculosisra. A filgotinib nem adható aktív tbc-fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). A látens tbc-fertőzésben szenvedő betegeknél a filgotinib alkalmazása előtt standard antimycobacterialis kezelést kell kezdeni.

A betegeket ellenőrizni kell a tbc jelei és tünetei kialakulása szempontjából, ideértve azokat a betegeket is, akiket a kezelés megkezdése előtt negatívnak teszteltek látens tbc-fertőzésre.

Vírus-reaktiváció

A klinikai vizsgálatokban vírus-reaktivációt, többek között herpes vírus (pl. herpes zoster) reaktiváció eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban a herpes zoster fertőzés kockázata magasabbnak mutatkozott a nőbetegek, az ázsiai, az 50 éves vagy annál idősebb betegeknél, valamint azoknál, akiknek anamnézisében szerepelt herpes zoster fertőzés, krónikus tüdőbetegség és akiket filgotinib napi egyszeri 200 mg-os dóziséval kezeltek. Ha a betegnél herpes zoster fertőzés lép fel, a filgotinib kezelést átmenetileg fel kell függeszteni a fertőzés megszűnéséig.

A vírusos hepatitis szűrését és a reaktiválódás monitorozását a filgotinib kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is el kell végezni a klinikai irányelvekkel összhangban. A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis C antitest- és hepatitis C-vírus RNS-pozitívak voltak. Kizárták továbbá a klinikai vizsgálatokból azokat a betegeket is, akik hepatitis B felszíni antigén- vagy hepatitis B-vírus DNS-pozitívak voltak.

Malignus betegségek

Lymphoma és egyéb malignus betegségek előfordulásáról számoltak be JAK-gátlókat, köztük filgotinibet kapó betegeknél. Egy nagy, randomizált, aktív kontrollos, tofacitinibbel (egy másik JAK-gátlóval) 50 éves és ennél idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező, rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a rosszindulatú daganatok, különösen a tüdőrák, a lymphoma és a nem melanoma típusú bőrrák (NMSC) nagyobb arányban észlelték meg a tofacitinib alkalmazása esetén a TNF-gátlókhöz képest.

A 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzó, valamint a malignus betegségek egyéb kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél (pl. jelenlegi vagy anamnézisben

szereplő szereplő malignus betegség) a filgotinib csak akkor alkalmazható, ha nem állnak rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Nem melanoma típusú bőrrák

A filgotinibbel kezelt betegeknél beszámoltak NMSC eseteiről. Ajánlatos a bőr rendszeres, időszakonkénti vizsgálata a betegek mindegyikénél, különösen azoknál, akiknél fokozott a bőrdaganat kialakulásának kockázata.

Hematológiai rendellenességek

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban a betegek $\leq 1\%$ -ánál, a colitis ulcerosa vizsgálatokban a betegek $< 3\%$ -ánál ANC $< 1 \times 10^9$ sejt/l (lásd 4.8 pont) és ALC $< 0,5 \times 10^9$ sejt/l szintről számoltak be. A kezelést nem szabad megkezdeni vagy fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél az ANC $< 1 \times 10^9$ sejt/l, az ALC $< 0,5 \times 10^9$ sejt/l vagy a hemoglobinszint < 8 g/dl a rutin ellátás során (lásd 4.2 pont).

Védőoltások

Élő kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása nem javasolt a filgotinib kezelés alatt vagy közvetlenül előtte. A filgotinib kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a betegeknél végezzenek el az összes immunizációt, beleértve a profilaktikus zoster-oltásokat, az érvényben lévő immunizációs irányelvek szerint.

Lipidek

A filgotinib kezeléssel összefüggésben a szérum lipid paraméterek dózisfüggő emelkedését jelentették, beleértve az összkoleszterin és a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) emelkedését, illetve az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) enyhe emelkedését is (lásd 4.8 pont). Az LDL-koleszterin értéke a kezelés előtti szintre csökkent a legtöbb olyan betegnél, akinél a filgotinib alkalmazása közben sztatint kezelést kezdtek el. A lipid paraméterek ilyen emelkedésének a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását nem állapították meg (monitorozási iránymutatás: lásd 4.2 pont).

Súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE)

A filgotinibbel kezelt betegeknél MACE események előfordulását figyelték meg.

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos, 50 éves és ennél idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel élő, rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél végzett vizsgálatban a cardiovascularis eredetű halálozásként, nem halálos myocardialis infarktusként (MI) és nem halálos stroke-ként definiált súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE) nagyobb arányát figyelték meg a tofacitinib alkalmazása esetén a TNF-gátlókhoz képest.

Emiatt a 65 éves és idősebb betegeknél, az aktuálisan dohányzó vagy korábban hosszú ideig dohányzó, valamint azoknál a betegeknél, akik anamnézisében atherosclerotikus cardiovascularis betegség vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényezők vannak jelen, a filgotinib kizárólag csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Vénás thromboembolisatio (VTE)

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolisatio (PE) eseményeiről számoltak be JAK-gátlókat, köztük filgotinibet kapó betegeknél

Egy nagy, randomizált, aktív kontrollos, tofacitinibbel (egy másik JAK-gátlóval) 50 éves és ennél idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel élő, rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a VTE, beleértve a mélyvénás thrombosis és a pulmonalis embolisatio dózistól függő nagyobb arányát figyelték meg a tofacitinib alkalmazása esetén a TNF-gátlókhoz képest.

A cardiovascularis vagy malignus betegségek kockázati tényezőivel érintett betegeknél (lásd 4.4 „Súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE)” és „Malignus betegségek”) a filgotinib csak akkor alkalmazható, ha nem állnak rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Az olyan betegeknél, akik a cardiovascularis vagy malignus betegségek kockázati tényezőitől eltérő ismert a VTE kockázati tényezők állnak fenn, a filgotinib körültekintően alkalmazandó. A cardiovascularis vagy malignus betegségek kockázati tényezőitől eltérő VTE kockázati tényezők közé tartozik a korábbi VTE, nagyműtéten áteső betegek, immobilizáció, kombinált hormonális fogamzásgátlók vagy hormonpótló terápia alkalmazása, örökletes véralvadási zavar.

A betegek állapotát a filgotinib-kezelés alatt rendszeresen újra kell értékelni a VTE-kockázat változásainak felmérése érdekében.

VTE-re utaló jelek vagy tünetek esetén azonnal el kell végezni az értékelést, és a VTE gyanúja esetén az érintett betegeknél abba kell hagyni a filgotinib alkalmazását függetlenül az adagolástól.

Alkalmazás 65 éves és ennél idősebb betegeknél

Figyelembe véve azt, hogy a MACE, a malignitások, a súlyos fertőzések és bármely ok miatti halálozás emelkedett kockázatát észlelték 65 éves és ennél idősebb betegek körében, a tofacitinib (egy másik JAK-gátlóval) amint azt egy nagy, randomizált klinikai vizsgálatban megfigyelték, a filgotinib kizárólag akkor alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Laktóztartalom

Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a filgotinibre

A filgotinibet elsősorban a karboxil-észteráz 2 (CES2) metabolizálja, amely *in vitro* gátlható olyan gyógyszerekkel, mint a fenofibrát, a karvedilol, a diltiazem vagy a szimvasztatin. Ennek a kölcsönhatásnak a klinikai jelentősége nem ismert.

A filgotinib hatása egyéb gyógyszerekre

A filgotinib nem klinikailag jelentős inhibitora vagy induktora a gyógyszerkölsönhatásokban általában részt vevő enzimeknek vagy transzportereknek, mint például a citokróm P450 (CYP) enzimeknek és az UDP-glükuronoszil-transzferázoknak (UGT).

Az *in vitro* vizsgálatok nem meggyőzőek a filgotinib CYP2B6 indukálására való képességét illetően. Az *in vivo* indukció nem zárható ki.

Az *in vitro* vizsgálatok nem meggyőzőek a filgotinib CYP1A2 gátlására vagy indukálására való képességét illetően. Nem végeztek klinikai vizsgálatokat CYP1A2 szubsztrátokkal való kölcsönhatások vizsgálatára, és ezáltal a filgotinib CYP1A2 egyidejű *in vivo* indukálására és gátlására való képessége nem ismert. Óvatosan kell eljárni, ha a filgotinibet egyidejűleg szűk terápiás indexű CYP1A2 szubsztrátokkal adják be.

Egy klinikai farmakológiai vizsgálatban a filgotinibbel való együttes alkalmazás esetén nem figyeltek meg a kombinált fogamzásgátló etinilösztadiol és a levonorgesztrel farmakokinetikájára gyakorolt hatást, ezért nincs szükség az orális fogamzásgátlók dózisának módosítására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a filgotinib kezelés alatt és azt követően legalább 1 hétig.

Terhesség

A filgotinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletek eredményei alapján a filgotinib foetális károsodást okozhat, ezért ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgotinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve nem lehet kizárni a kockázatot. Ezért a Jyseleca alkalmazása nem javallott a szoptatás alatt.

Termékenység

Állatkísérletekben csökkent termékenységet, károsodott spermatogenezist és a hím reprodukatív szervekre kifejtett hisztopatológiai hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Inflammatoricus arthritisen és gyulladásos bélbetegségben szenvedő férfi betegeken a herék biztonságának értékelésére végzett két célzott, II. fázisú klinikai vizsgálatból (MANTA és MANTA RAY, n = 240) származó adatok nem mutattak különbséget a kezelési csoportok között az olyan betegek arányának tekintetében, akiknél a kiinduláshoz képest az ondóparaméterek 50%-os vagy azt meghaladó csökkenését figyelték meg a 13. héten (összevont elsődleges végpont: filgotinib 6,7%, placebo 8,3 %) és a 26. héten. Továbbá, az adatok nem mutattak jelentős változást a nemi hormonok szintjében és az ondóparaméterek kiindulási értékekhez viszonyított változása tekintetében a kezelési csoportokban. Összességében véve, ezek a klinikai adatok nem utaltak a filgotinibvel kapcsolatos, a herék működését érintő hatásokra.

Állatkísérletekben nem igazoltak a nőstény termékenységre kifejtett hatásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A filgotinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Jyseleca kezelés alatt beszámoltak szédülésről és vertigóról (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rheumatoid arthritis

A leggyakrabban jelentett mellékhatások: hányinger (3,5%), felső légúti fertőzés (3,3%), húgyúti fertőzés (1,7%), szédülés (1,2%) és lymphopenia (1,0%).

Colitis ulcerosa

Általánosságban a filgotinibbel kezelt, colitis ulcerosában szenvedő betegek körében megfigyelt átfogó biztonságossági profil általában megegyezett a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek körében megfigyelt biztonságossági profillal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatások klinikai vizsgálatokra alapulnak (2. táblázat). A mellékhatások szervrendszerenkénti besorolás és gyakoriság alapján vannak megadva. A gyakoriságok meghatározása a következő: gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

2. táblázat: Mellékhatások

Gyakoriság^a	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
Gyakori	húgyúti fertőzés felső légúti fertőzés
Nem gyakori	herpes zoster pneumonia sepsis
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	lymphopenia
Nem gyakori	neutropenia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	hypercholesterolaemia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	szédülés
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori	vertigo
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hányinger
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Gyakori	csökkent foszforszint a vérben
Nem gyakori	emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben

a Gyakoriság a placebokontrollos, életmentő kezelés előtti periódus alapján (12. hét) a FINCH 1 és 2 vizsgálatot, valamint a DARWIN 1 és 2 vizsgálatot összevonva, a 200 mg filgotinibbel kezelt, rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél. A SELECTION vizsgálatban colitis ulcerosában szenvedő, 200 mg filgotinibet kapó betegeknél közölt gyakoriság általában megegyezett a rheumatoid arthritis vizsgálatokban közöltekkel.

Laboratóriumi értékek változása

Kreatinin

A filgotinib kezeléssel a szérum kreatininszint emelkedése fordult elő. A III. fázisú vizsgálatokban (FINCH 1, 2 és 3) a 24. héten a szérum kreatinin kiinduláshoz viszonyított átlagos (SD) emelkedése a 100 mg filgotinib esetében 0,07 (0,12) mg/dl, míg a 200 mg filgotinib esetében 0,04 (0,11) mg/dl volt. Az átlagos kreatinin értékek a normál tartományban maradtak.

Lipidek

A filgotinib kezelés az összkoleszterin és a HDL értékek dózisfüggő emelkedésével, illetve az LDL értékek enyhe emelkedésével járt együtt. Az LDL/HDL arány általában nem változott. A lipidszint változását a filgotinib kezelés első 12 hetében észlelték, ezt követően a szintek stabilak maradtak.

Szérum foszfát

A filgotinib-kezelés általában a szérum foszfát szint enyhe, átmeneti vagy időszakos és dózis-függő csökkenésével járt együtt, és a kezelés megszakítása nélkül helyreállt. A III. fázisú vizsgálatok (FINCH 1, 2 és 3) 24. hetében 2,2 mg/dl-nél (a normál érték alsó határánál) alacsonyabb szérum foszfát szintet jelentettek a filgotinib 200 mg-os dóziséval kezelt betegek 5,3%-ánál, valamint a filgotinib 100 mg-os dóziséval kezelt betegek 3,8%-ánál; 1 mg/dl-es értéknél alacsonyabb szintről nem számoltak be.

A 12 héten át DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazott, III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban (FINCH 1 és FINCH 2) 2,2 mg/dl-nél alacsonyabb szérum foszfát szintet jelentettek a placebocsoportba sorolt betegek 1,6%-ánál, a 200 mg-os filgotinib dózissal kezelték 3,1%-ánál, valamint a 100 mg-os filgotinib dózissal kezelték 2,4%-ánál.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

Rheumatoid arthritis

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazott, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 és DARWIN 2), 12 hét alatt a fertőzés gyakorisága a 200 mg filgotinib csoportban 18,1%, míg a placebo csoportban 13,3% volt. A FINCH 3 MTX-kontrollos vizsgálatban 24 hét alatt a fertőzés gyakorisága a 200 mg filgotinib monoterápiával kezelt csoportban 25,2%, míg a 200 mg filgotinib + MTX kombinációval kezelt csoportban 23,1% volt a MTX csoportban kapott 24,5%-hoz képest. Mind a hét II. és III. fázisú vizsgálatot (2267 beteget) tekintve a 200 mg filgotinib csoportban a fertőzések összesített, expozíció szerint korrigált incidenciája (exposure adjusted incidence rate, EAIR) 26,5 esemény/100 betegév volt.

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazott, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban 12 hét alatt a súlyos fertőzés gyakorisága a 200 mg filgotinib csoportban 1,0%, míg a placebo csoportban 0,6% volt. A FINCH 3 MTX-kontrollos vizsgálatban 24 hét alatt a súlyos fertőzés gyakorisága a 200 mg filgotinib monoterápiával kezelt csoportban 1,4%, míg a 200 mg filgotinib + MTX kombinációval kezelt csoportban 1,0% volt a MTX csoportban kapott 1,0%-hoz képest. Mind a hét II. és III. fázisú vizsgálatot (2267 beteget) tekintve a 200 mg filgotinib csoportban a súlyos fertőzések összesített EAIR aránya 1,7 esemény/100 betegév volt. A leggyakoribb súlyos fertőzés a pneumonia volt. A súlyos fertőzések EAIR aránya stabil maradt a hosszú távú expozíció alatt.

A rheumatoid arthritisszel végzett klinikai vizsgálatokban a 65 éves és ennél idősebb betegeknek magasabb volt a súlyos fertőzések incidenciája.

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazott, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban 12 hét alatt a fertőző ADR-k gyakorisága a 200 mg filgotinib csoportban a következő volt a placebohoz képest: felső légúti fertőzés (3,3%, illetve 1,8%), húgyúti fertőzés (1,7%, illetve 0,9%), pneumonia (0,6%, illetve 0,4%), valamint herpes zoster (0,1%, illetve 0,3%). A herpes zoster esetek többsége egyetlen dermatómát érintett, és nem minősült súlyosnak. Mind a hét II. és III. fázisú klinikai vizsgálatot (2267 és 1674 összbetegszám a 200 mg-os, illetve a 100 mg-os csoportban) tekintve a herpes zoster fertőzések összesített EAIR aránya 1,6 és 1,1 esemény/100 betegév volt a 200 mg-os, illetve a 100 mg-os csoportban.

Colitis ulcerosa

A colitis ulcerosa klinikai vizsgálatokban megfigyelt súlyos fertőzések típusai általában hasonlóak voltak a filgotinib monoterápia kezelési csoportokkal végzett rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban közöltekhez.

A két placebokontrollos indukciós vizsgálatban a súlyos fertőzések gyakorisága 0,6% volt a 200 mg filgotinib csoportban, 1,1% a 100 mg filgotinib csoportban, és 1,1% a placebocsoportban. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a súlyos fertőzések gyakorisága 1% volt a 200 mg filgotinib

csoportban, szemben a megfelelő placebocsoport 0%-ával. A fenntartó vizsgálat 100 mg filgotinib csoportjában a súlyos fertőzések gyakorisága 1,7% volt, szemben a megfelelő placebocsoport 2,2%-ával.

Opportunista fertőzések (kivéve tbc)

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazott, placebokontrollos rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatokban 12 hét alatt nem volt oportunist fertőzések eset a 200 mg filgotinib csoportban vagy a placebo csoportban. A FINCH 3 MTX-kontrollos vizsgálatban 24 hét alatt az oportunist fertőzések gyakorisága a 200 mg filgotinib monoterápiával kezelt csoportban 0%, míg a 200 mg filgotinib + MTX kombinációval kezelt csoportban 0,2% volt a MTX csoportban kapott 0%-hoz képest. Mind a hét II. és III. fázisú rheumatoid arthritis vizsgálatot (2267 beteget) tekintve a 200 mg filgotinib csoportban az oportunist fertőzések összesített EAIR aránya 0,1 esemény/100 betegév volt.

Hányinger

A hányinger általában átmeneti volt és a filgotinib kezelés első 24 hetében számoltak be róla.

Kreatin-foszfokináz

A kreatin-foszfokináz (CPK) értékek dóziszfüggő emelkedését figyelték meg a filgotinib kezelés első 12 hetében, ezt követően az értékek stabilak maradtak. A III. fázisú vizsgálatokban (FINCH 1, 2 és 3) a 24. héten a CPK kiinduláshoz viszonyított átlagos (SD) emelkedése a placebo esetében -16 (449) E/l, a 200 mg filgotinib esetében 61 (260) E/l, míg a 100 mg filgotinib esetében 33 (80) E/l volt.

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazott, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatokban (FINCH 1 és FINCH 2) a 12. hétig a normál érték felső határának (ULN) 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó CPK emelkedést a placebo esetében a betegek 0,5%-ánál, a 200 mg filgotinib esetében a betegek 0,3%-ánál, míg a 100 mg filgotinib esetében a betegek 0,3%-ánál jelentettek. Az ULN 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó emelkedés az esetek többségében nem tette szükségessé a kezelés megszakítását.

A hosszú távú kiterjesztett vizsgálatokban szerzett tapasztalat

Rheumatoid arthritis

A DARWIN 3 hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban a DARWIN 1 vizsgálatból bevont betegek (n = 497) napi egyszer kaptak filgotinibet átlagosan 5,3 éven keresztül; a DARWIN 2 vizsgálatból bevont betegek (n = 242) napi egyszer kapott filgotinibet átlagosan 5,6 éven keresztül. A FINCH 4 hosszú távú kiterjesztett klinikai vizsgálatban 1530 beteg napi egyszer 200 mg filgotinibet kapott, 1199 beteg pedig napi egyszer 100 mg filgotinibet kapott 1,5 év medián időtartamon keresztül. A filgotinib biztonságossági profilja hasonló volt a II. és III. fázisú vizsgálatokban megfigyelthez.

Colitis ulcerosa

Azok a betegek, akik részt vettek a SELECTION vizsgálatban, a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban (SELECTION LTE) 200 mg filgotinibet (n = 871), 100 mg filgotinibet (n = 157) vagy placebót kaptak (n = 133) átlagosan 55, 36, illetve 32 héten keresztül. A filgotinib biztonságossági profilja hasonlóan bizonyult a SELECTION indukciós és fenntartó vizsgálatokéhoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban a filgotinibet egyszeri és napi egyszeri 450 mg dózisban is alkalmazták dóziskorlátozó toxicitás nélkül. A mellékhatások hasonlóak voltak az alacsonyabb dózisoknál megfigyelt

mellékhatásokhoz, és nem azonosítottak specifikus toxicitást. Az egészséges önkénteseknél egy 100 mg-os filgotinib dózist követően kapott farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy az alkalmazott adag körülbelül 50%-a a beadástól számított 24 órán belül, míg 90%-a 72 órán belül kiválasztódik. Túladagolás esetén javasolt a beteget monitorozni, nem jelentkezik-e nála mellékhatások tünetei. A filgotinib túladagolásának kezelése általános tüneti beavatkozásokból áll, melyek közé a vitális jelek ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése tartozik. Nem ismert, hogy a filgotinib eltávolítható-e dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Janus-asszociált kináz- (JAK-) gátlók, ATC kód: L04AF04

Hatásmechanizmus

A filgotinib a JAK-család egyik adenosin-trifoszfát (ATP)-kompetitív és reverzibilis inhibitora. A Janus-kinázok (JAK) intracelluláris enzimek, amelyek a citokin- és a növekedési faktor-receptor interakciókból eredő jeleket továbbítják a sejtmembránon. A JAK1 fontos szerepet játszik a gyulladásos citokin szignálok közvetítésében, a JAK2 a myelopoiesis és az eritropoiesis közvetítésében, a JAK3 pedig kritikus szerepet játszik az immunhomeosztázisban és a limfopoézisben. A jelátviteli útvonalon belül a JAK-ok foszforilálják és aktiválják a STAT fehérjéket (signal transducers and activators of transcription – a transzkripció szignáltranszdukciójáért és aktiválásáért felelős fehérjéket), amelyek az intracelluláris működést modulálják, a génexpressziót is ideértve. A filgotinib a STAT-ok foszforilálásának és aktiválásának megakadályozásával modulálja ezeket a jelátviteli útvonalakat. Biokémiai assay vizsgálatokban a filgotinib elsődlegesen a JAK1 hatását gátolta, és > 5-szörös erősséget mutatott a JAK1-re a JAK2, JAK3 és TYK2 kinázokkal szemben. Humán sejttassay-ekben a filgotinib elsősorban a JAK1/JAK3-közvetített jelátvitelt gátolta – az interleukin (IL)-2, IL-4 és IL-15, a JAK1/2-mediált IL-6 és a JAK1/TYK2-mediált I. típusú interferonok heterodimer citokinreceptorai után, funkcionális szelektivitást mutatva a jelet a JAK2 vagy JAK2/TYK2 párokon keresztül átvivő citokinreceptorokra. A GS-829845, a filgotinib elsődleges metabolitjának aktivitása körülbelül 10-szer alacsonyabb volt, mint a filgotinib aktivitása *in vitro* assay-ekben, bár hasonló JAK1-gátló hatást mutatott. Egy *in vivo* patkány modellben az általános farmakodinámiás hatást elsősorban a metabolit határozta meg.

Farmakodinámiás hatások

Az IL-6 által indukált STAT1 foszforiláció gátlása

A filgotinib dózisfüggő módon gátolta az IL-6 által indukált STAT1 foszforilációt egészséges önkéntesek teljes vérében. A filgotinib alkalmazása nem befolyásolta a JAK2-vel összefüggő GM-CSF által indukált STAT5 foszforilációt.

Immunglobulinok

A FINCH 1, 2 és 3 vizsgálatban a szérum IgG, IgM és IgA értékek mediánja és interkvartilis tartományai legnagyobb részt a normál referenciatartományban maradtak a 24 hetes filgotinib kezelés alatt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek körében, illetve a colitis ulcerosában szenvedő betegek körében az 58 hetes kezelés során.

Hematológiai hatások

A FINCH 1, 2 és 3 vizsgálatban a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a filgotinib kezelés az átlag ALC kis, átmeneti emelkedésével járt együtt, amely a normál referenciatartományban maradt, majd a 12. héten a folyamatos kezelés hatására fokozatosan visszatért a kiindulási szintre vagy ahhoz közeli szintre. A FINCH 1, 2 és 3 vizsgálatban a medián hemoglobin értékek stabilan a normál referenciatartományban maradtak a 24 hetes filgotinib kezelés alatt. A medián vérlemezkeszám enyhe

csökkenése fordult elő a filgotinib kezelés első 4 hetében, ezt követően ez az érték 24 héten keresztül stabil maradt. A medián vérlemezkeszám a normál tartományban maradt.

A SELECTION vizsgálatban a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél a medián haemoglobin értékek stabilak maradtak az 58 hetes filgotinib kezelés során.

C-reaktív protein

A szérum C-reaktív protein (CRP) csökkenését már a filgotinib kezelés első 2 hete után megfigyelték, ezt követően ezen a szinten maradt a 24 hetes kezelés alatt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek körében, illetve a colitis ulcerosában szenvedő betegek körében az 58 hetes kezelés során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

A napi egyszeri filgotinib hatásosságát és biztonságosságát három III. fázisú vizsgálatban (FINCH 1, 2 és 3) értékelték. Ezek randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatok voltak, amelyeket közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végeztek, akiket az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR)/Európai Reumaellenes Liga (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010. évi besorolási kritériumai alapján diagnosztizáltak.

A FINCH 1 52 hetes vizsgálat volt, amelyben 1755, rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a metotrexátra. A betegek napi egyszer 200 mg filgotinibet, napi egyszer 100 mg filgotinibet, kéthetente adalimumabot vagy placebót kaptak; ezek mindegyikét a MTX alapkezelés mellett alkalmazták. A 24. héten a placebóval kezelt betegeket a napi egyszeri 100 mg vagy 200 mg filgotinibbel kezelt csoportba randomizálták újra az 52. hétig. Az elsődleges végpont a 12. héten ACR20 választ elérő betegek aránya volt.

A FINCH 2 24 hetes vizsgálat volt, amelyben 448, rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a bDMARD-ra. A betegek napi egyszer 200 mg filgotinibet, napi egyszer 100 mg filgotinibet vagy placebót kaptak; ezek mindegyikét folyamatos, stabil hagyományos szintetikus DMARD (csDMARD[s]: MTX, hidroxiklorokin, szulfaszalazin vagy leflunomid) alapkezelés mellett alkalmazták. Az elsődleges végpont a 12. héten ACR20 választ elérő betegek aránya volt.

A FINCH 3 52 hetes vizsgálat volt, amelyben 1249, rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vett részt, akik korábban nem kaptak metotrexát kezelést. A betegek napi egyszer 200 mg filgotinibet + heti egyszer MTX-ot, napi egyszer 100 mg filgotinibet + heti egyszer MTX-ot, napi egyszer 200 mg filgotinibet (monoterápia) vagy heti egyszer MTX-ot (monoterápia) kaptak. Az elsődleges végpont a 24. héten ACR20 választ elérő betegek aránya volt.

Klinikai válasz

Az ACR20 válaszok aránya már 2 hét után nagyobb volt, mint a placebo vagy MTX kezelés mellett; a válaszok 52 héten keresztül fennmaradtak.

A filgotinib 200 mg kezelés minden egyes ACR komponens javulásához vezetett (ideértve az érzékeny, duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos globális értékelését, az Egészségfelmérő kérdőív – rokkantsági mutató (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) segítségével kapott eredményeket, a fájdalom értékelését és a nagy érzékenységgű CRP-t is) a placebohoz vagy a MTX kezeléshez képest. Két III. fázisú vizsgálatban (FINCH 1 és FINCH 3) a MTX vagy a csDMARD(-ok) mellett a placebohoz viszonyított összehasonlítást végeztek (lásd a fentiekben).

Alacsony betegségaktivitás és remisszió

A III. fázisú vizsgálatokban a 200 mg filgotinibbel és MTX-tal vagy egyéb csDMARD-val kezelt betegek szignifikánsan nagyobb arányánál figyeltek meg alacsony betegségaktivitást és/vagy remissziót ($\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ és $\text{DAS28-CRP} < 2,6$) a 12. és a 24. héten, mint a placebo vagy MTX kezelés mellett.

A FINCH 1 vizsgálatban a filgotinib 200 mg hatásossága nem maradt el (non-inferioritás) az adalimumabétól a 12. héten a DAS28-CRP $\leq 3,2$ esetében (3. táblázat).

3. táblázat: Klinikai válasz 12, 24 és 52 hét után a FINCH 1, 2 és 3 vizsgálatban

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-tal nem kezelt			
Kezelés	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
Hét											
ACR20 (betegek százalékos aránya)											
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 (betegek százalékos aránya)											
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 (betegek százalékos aránya)											
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 $\leq 3,2$ (betegek százalékos aránya)											
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 $< 2,6$ (betegek százalékos aránya)											
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: változás a kiinduláshoz képest (átlag)											
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: biológiai DMARD; csDMARD: hagyományos szintetikus DMARD; DMARD: betegségmódosító rheumaellenes gyógyszer; FIL: filgotinib; IR: inadekvát reszponder; mono: monoterápia; MTX: metotrexát; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ a placebohoz képest (MTX-tal összehasonlítva a FINCH 3 vizsgálatban) (statisztikailag szignifikáns különbség multiplicitásra való korrigálással).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ a placebohoz képest (MTX-tal összehasonlítva a FINCH 3 vizsgálatban) (nominális p-érték).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ az adalimumabbal összehasonlítva a FINCH 1 vizsgálatban (non-inferioritás teszt, statisztikailag szignifikáns különbség multiplicitásra való korrigálással) (csak a DAS28-CRP $\leq 3,2$ és $< 2,6$ páronkénti összehasonlításának elemzése).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ az adalimumabbal összehasonlítva a FINCH 1 vizsgálatban (non-inferioritás teszt, nominális p-érték) (csak a DAS28-CRP $\leq 3,2$ és $< 2,6$ páronkénti összehasonlításának elemzése).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ az adalimumabbal összehasonlítva a FINCH 1 vizsgálatban (szuperioritás teszt, nominális p-érték) (csak az ACR20/50/70 és DAS28-CRP $\leq 3,2$ és $< 2,6$ páronkénti összehasonlításának elemzése).

Megjegyzés: Az összehasonlításokat a stabil MTX (FINCH 1) vagy csDMARD(ok) (FINCH 2) alapkezelés mellett végezték.

Radiológiai válasz

A strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlását a módosított teljes Sharp pontszámmal (mTSS) és annak komponenseivel, az eróziós pontszámmal és az ízületi tér szűkülésének pontszámával mérték fel a FINCH 1 és FINCH 3 vizsgálatokban a 24. és az 52. héten.

Azoknál a betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a metotrexátra, a filgotinib és MTX kezelés szignifikánsan nagyobb mértékben gátolta a strukturális ízületi károsodás progresszióját 24 hét után, mint a placebo és MTX kombináció (4. táblázat). Az eróziót és az ízületi tér szűkülését mérő pontszámok értékei összhangban voltak az összpontszámmal.

4. táblázat: Radiológiai válasz 24 és 52 hét után a FINCH 1, illetve FINCH 3 vizsgálatban

Kezelés	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-tal nem kezelt			
	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
Hét								
Módosított teljes Sharp pontszám (mTSS), átlagos (SD) változás a kiinduláshoz képest								
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)
Radiológiai progressziót nem mutató betegek aránya^a								
24	88% ^{**}	86%	86%	81%	81% [†]	77%	83% [†]	72%
52	88%	81%	82%	–	81% ^{††}	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: inadekvát reszponder; mono: monoterápia; MTX: metotrexát; PBO: placebo.

a Nem figyelték meg progressziót (definíció: mTSS változás ≤ 0).

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ a placebohoz képest (statisztikailag szignifikáns különbség multiplicitásra való korrigálással).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ a placebohoz képest (MTX-tal összehasonlítva a FINCH 3 vizsgálatban) (nominális p-érték).

A fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és az egészséggel kapcsolatos kimenetek

A 200 mg filgotinibbel végzett kezelés szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a fizikális funkciókban a HAQ-DI kiinduláshoz viszonyított változása alapján megítélve (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: A HAQ-DI átlagos változása a kiinduláshoz képest 12, 24 és 52 hét után a FINCH 1, 2 és 3 vizsgálatban

Kezelés	Átlagos változás a kiinduláshoz képest										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-tal nem kezelt			
	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
Hét											
Egészségfelmérő kérdőív – rokkantsági mutató (HAQ-DI)											
Kiindulási pontszám	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: biológiai DMARD; csDMARD: hagyományos szintetikus DMARD; DMARD: betegségmódosító rheumaellenes gyógyszer; FIL: filgotinib; IR: inadekvát reszponder; mono: monoterápia; MTX: metotrexát; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ a placebohoz képest (statisztikailag szignifikáns különbség multiplicitásra való korrigálással).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ a placebohoz képest (MTX-tal összehasonlítva a FINCH 3 vizsgálatban) (nominális p-érték).

Az egészséggel összefüggő eredmények értékelése a Rövid Egészségfelmérés (Short Form health survey, SF-36) segítségével történt. A 200 mg filgotinibbel és MTX-tal vagy egyéb csDMARD-val kezelt betegeknek a SF-36 fizikai komponense összpontszámának és a Krónikus Betegség Terápiájának Funkcionális Felmérését szolgáló kérdőív fáradtságra vonatkozó pontszámának (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, FACIT-Fatigue) numerikusan nagyobb mértékű javulása volt megfigyelhető a kiinduláshoz képest, mint a placebo+MTX/csDMARD kombinációval vagy MTX-tal a 12. és a 24. héten.

Hosszú távú hatásosság

A DARWIN 3 egy hosszú távú, nyílt kiterjesztett vizsgálat volt olyan betegeknek, akik részt vettek a DARWIN 1 vagy DARWIN 2 originátor vizsgálatok egyikében (filgotinib vs. placebo, MTX-tal vagy anélkül), és akik a vizsgáló véleménye szerint továbbra is tapasztalnák a filgotinib-kezelés előnyét. Összesen 739 beteget vontak be. Az utánkövetés átlagos időtartama 5,4 év volt, legfeljebb 8 éves időtartammal. A DARWIN 3 vizsgálat bármely időpontjában a betegek 70%-ánál számoltak be egyidejű MTX-használatról.

A 396. héten az ACR20/50/70 válaszarány 87,3%/65,4%/47,8% volt azoknál a betegeknek, akik MTX-tal vagy anélkül alkalmazott filgotinib-kezelésen maradtak ($n = 228/739$). A DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ alacsony betegségaktivitás és a DAS28 (CRP) $< 2,6$ klinikai remissziós arány 75,5% és 62,8% volt a 396. héten azoknál a betegeknek, akik MTX-tal vagy anélkül alkalmazott filgotinib-kezelésen maradtak ($n = 196/739$).

Colitis ulcerosa

A naponta egyszer kapott filgotinib hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, placebokontrollos, kombinált II.b/III. fázisú vizsgálatban (SELECTION) értékelték közepesen súlyos és súlyos aktív colitis ulcerosában (Mayo klinika pontszám: 6–12; endoszkópiás alpontszám: ≥ 2 ; rectalis vérzés alpontszám: ≥ 1 ; széklet gyakoriság alpontszám ≥ 1 ; és az orvos átfogó értékelése alpontszám: ≥ 2)

szenvedő betegek körében. A SELECTION két indukciós vizsgálatot (UC-1 és UC-2) foglalt magában, amelyeket fenntartó vizsgálat (UC-3) követett, így a terápia teljes időtartama 58 hét volt. A betegeknek megengedték, hogy a colitis ulcerosára egyidejűleg alkalmazott kezeléseket használjanak stabil dózisban, többek között orális aminoszalicilátokat, orális kortikoszteroidokat (legfeljebb 30 mg/nap prednizonnak megfelelő dózisban), illetve immunmodulátorokat (azatioprin, 6-MP vagy metotrexát).

Az UC-1 egy 11 hetes indukciós vizsgálat volt 659, colitis ulcerosában szenvedő beteggel, akiket korábban nem kezeltek biológiai terápiával, és nem reagáltak megfelelően, a terápiás válasz megszűnt vagy intoleránsak voltak kortikoszteroidokra vagy immunmodulátorokra. A betegek naponta egyszer 200 mg filgotinibet (n = 245), naponta egyszer 100 mg filgotinibet (n = 277) vagy placebót (n = 137) kaptak. A kiinduláskor a betegek 56%-ának volt 3 az endoszkópos alpontszáma; 24% kapott kizárólag orális kortikoszteroidokat, 23% kizárólag immunmodulátorokat, 7% kortikoszteroidokat és immunmodulátorokat és 47% sem kortikoszteroidokat, sem immunmodulátorokat nem kapott.

Az UC-2 egy 11 hetes indukciós vizsgálat volt 689, colitis ulcerosában szenvedő beteggel, akiket korábban biológiai gyógyszerrel kezeltek, és akik nem megfelelően reagáltak, a terápiás válasz megszűnt vagy intoleránsak voltak tumornekrozis-faktor (TNF-) blokkolókra vagy vedolizumabra. A betegek naponta egyszer 200 mg filgotinibet (n = 262), naponta egyszer 100 mg filgotinibet (n = 285) vagy placebót (n = 142) kaptak. A kiinduláskor a betegek 78%-ának volt 3 az endoszkópos alpontszáma; 85%-nál volt sikertelen legalább 1 korábbi TNF-blokkoló; 52%-nál volt sikertelen a vedolizumab és 43%-nál volt sikertelen legalább 1 TNF-blokkoló és a vedolizumab; 36% kapott kizárólag orális kortikoszteroidokat, 13% kizárólag immunmodulátorokat, 10% kortikoszteroidokat és immunmodulátorokat és 41% sem kortikoszteroidokat, sem immunmodulátorokat nem kapott.

Az UC-1 és UC-2 vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akik a 10. hétre klinikai remissziót értek el. A klinikai remisszió meghatározása a következő volt: 0 vagy 1 MCS endoszkópos alpontszám (a 0 endoszkópos alpontszám normál vagy inaktív betegséget, az 1 alpontszám erythema jelenlétét, csökkent vascularis mintázatot határoz meg és nincs morzsálékonytság), 0 rectalis vérzés alpontszám (nincs rectalis vérzés) és a széklet gyakorisági alpontszám legalább egy pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, 0 vagy 1 alpontszám elérésével. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok között szerepelt az MCS remisszió, az endoszkópos remisszió és a szövettani remisszió a 10. héten.

Az UC-3 vizsgálat egy 47 hetes fenntartó vizsgálat volt 558, colitis ulcerosában szenvedő beteg körében, akik klinikai választ vagy remissziót értek el a filgotinibtől a 10. hétre az UC-1 (n = 320) vagy az UC-2 (n = 238) vizsgálatban. A klinikai válasz meghatározása a következő volt: az MCS pontszám csökkenése ≥ 3 ponttal és $\geq 30\%$ -os csökkenés a kiinduláshoz képest, amelyet a rectalis vérzés alpontszám ≥ 1 pontos csökkenése, illetve 0 vagy 1 abszolút rectalis vérzés alpontszám kísér. A betegeket a 11. héten újrarandomizálták, hogy megkapják az indukciós filgotinib dózisukat vagy placebót az 58. hétig. Ahogy az UC-1 és UC-2 vizsgálatban is, a betegeknek megengedték, hogy orális aminoszalicilátok vagy immunmodulátorok stabil dózisát alkalmazzák, a kortikoszteroidokat azonban a vizsgálatba lépést követő három héttel fokozatosan csökkenteni kellett. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik elérték a klinikai remissziót az 58. hétre. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok az MCS remisszió, a tartós klinikai remisszió, a 6 hónapos kortikoszteroidmentes klinikai remisszió, az endoszkópos remisszió és az 58. héten a szövettani remisszió voltak.

Klinikai kimenetek

Az UC-1 és UC-2 vizsgálatokban a 200 mg filgotinibet kapó betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el klinikai remissziót a 10. hétre a placebohoz képest (6. táblázat). A biológiai gyógyszerekkel nem kezelt (UC-1), 200 mg filgotinibet kapó betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el MCS remissziót, endoszkópos remissziót és szövettani remissziót a 10. hétre a placebohoz képest (6. táblázat).

A hatásosság a 100 mg filgotinib csoportban a placebohoz képest nem volt statisztikailag szignifikánsabb a 10. héten sem az UC-1, sem az UC-2 vizsgálatban.

6. táblázat: A hatásossági végpontokat elérő betegek aránya az UC-1 és UC-2 indukciós vizsgálatokban

Végpont n (%)	UC-1 biológiai gyógyszerrel nem kezelt n = 659			UC-2 biológiai gyógyszerrel kezelt ^a n = 689		
	FIL 200 mg n = 245	Placebo n = 137	Kezelési különbség és 95%-os CI	FIL 200 mg n = 262	Placebo n = 142	Kezelési különbség és 95%-os CI
Klinikai remisszió ^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
Sikertelen TNF és vedolizumab egyaránt ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
MCS remisszió ^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%)
Endoszkópos remisszió ^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%)
Szövettani remisszió ^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: konfidencia-intervallum; FIL: filgotinib; MCS: Mayo klinika pontszám.

- a Olyan, biológiai gyógyszerrel kezelt betegek, akik korábban nem reagáltak megfelelően, a terápiás válasz megszűnt vagy intoleránsak voltak TNF-blokkolóra vagy a vedolizumabra.
- b Elsődleges végpont. A klinikai végpont meghatározása a következő volt: 0 vagy 1 MCS endoszkópos alpontszám (a 0 endoszkópos alpontszám normál vagy inaktív betegséget, az 1 alpontszám erythema jelenlétét, csökkent vascularis mintázatot határoz meg és nincs morzsálékonyosság), 0 rectalis vérzés alpontszám (nincs rectalis vérzés) és a széklet gyakorisági alpontszám legalább egy pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, 0 vagy 1 alpontszám elérésével.
- c Alcsoport-elemzés a korábban TNF-blokkolóra és vedolizumabra egyaránt sikertelen kezelést mutató betegek alapján.
- d Az MCS remisszió meghatározása: MCS ≤ 2, > 1 egyéni alpontszám nélkül.
- e Az endoszkópos remisszió meghatározása. 0 MCS endoszkópos alpontszám.
- f A szövettani remissziót a Geboes-féle szövettani pontszámok segítségével értékelték, és a következőképpen határozták meg: 0. osztály: ≤ 0,3, 1. osztály: ≤ 1,1, 2a. osztály: ≤ 2A.3, 2b. osztály: 2B.0, 3. osztály: 3,0, 4. osztály: 4,0, és 5. osztály: 5,0.

Az UC-1 vizsgálatban klinikai választ elérő betegek aránya 66,5%, az UC-2 vizsgálatban 53,1% volt a 200 mg filgotinibet kapó betegek esetén, míg a placebót kapó betegeknél az arány 46,7%, illetve 17,6% volt a 10. héten.

A fenntartó vizsgálatban (UC-3) a 200 mg filgotinibet vagy 100 mg filgotinibet kapó betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el klinikai remissziót az 58. hétre a placebohoz képest. A klinikai remissziót elérő betegek aránya a 7. táblázatban látható. A 200 mg filgotinibet kapó betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el MCS remissziót, tartós klinikai remissziót, 6 hónapos kortikoszteroidmentes klinikai remissziót, endoszkópos remissziót és szövettani remissziót az 58. hétre a placeboval összehasonlítva.

A legfontosabb másodlagos hatásossági kimenetek a 100 mg filgotinib kezelés esetén nem voltak statisztikailag szignifikánsak a placebohoz képest az 58. hétre.

7. táblázat: Az 58. hétre a hatásossági végpontokat teljesítő betegek aránya az UC-3 fenntartó vizsgálatban

Végpont n (%)	Indukció FIL 200 mg		
	FIL 200 mg n = 199	Placebo n = 98	Kezelési különbség és 95%-os CI
Klinikai remisszió^{a b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%, 35,9%) p < 0,0001
Biológiai gyógyszerrel nem kezelt	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Biológiai gyógyszerrel kezelt	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
MCS remisszió^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%, 35,0%) p < 0,0001
Tartós klinikai remisszió^{d b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%, 20,6%) p = 0,0024
Biológiai gyógyszerrel nem kezelt	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Biológiai gyógyszerrel kezelt	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
6 hónapos kortikoszteroidmentes klinikai remisszió^b	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%, 33,9%) p = 0,0055
Biológiai gyógyszerrel nem kezelt	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Biológiai gyógyszerrel kezelt	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Endoszkópos remisszió^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%, 17,1%) p = 0,0157
Szövettani remisszió^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%, 35,2%) p < 0,0001

CI: konfidencia-intervallum; FIL: filgotinib; MCS: Mayo klinika pontszám.

- a Elsődleges végpont. A klinikai végpont meghatározása a következő volt: 0 vagy 1 MCS endoszkópos alpontszám (a 0 endoszkópos alpontszám normál vagy inaktív betegséget, az 1 alpontszám erythema jelenlétét, csökkent vascularis mintázatot határoz meg és nincs morzsálékonyág), 0 rectalis vérzés alpontszám (nincs rectalis vérzés) és a széklet gyakorisági alpontszám legalább egy pontos csökkenése az indukció kiindulásához képest, 0 vagy 1 alpontszám elérésével.
- b Alcsoport-elemzés az UC-1 (biológiai gyógyszerrel nem kezelt) vagy az UC-2 (biológiai gyógyszerrel kezelt; TNF-blokkoló és/vagy vedolizumab) vizsgálatban részt vevő betegek alapján.
- c Az MCS remisszió meghatározása: MCS ≤ 2, > 1 egyéni alpontszám nélkül.
- d A tartós klinikai remisszió meghatározása: klinikai remisszió a 10. héten és az 58. héten egyaránt.
- e A 6 hónapos kortikoszteroidmentes klinikai remisszió meghatározása: klinikai remisszió az 58. héten olyan betegeknél, akik az UC-3 kiindulásakor kortikoszteroidot kaptak, és akik az 58. hét előtt legalább 6 hónapig nem kaptak kortikoszteroidokat.
- f Az endoszkópos remisszió meghatározása. 0 MCS endoszkópos alpontszám.
- g A szövettani remissziót a Geboes-féle szövettani pontszámok segítségével értékelték, és a következőképpen határozták meg: 0. osztály: ≤ 0,3, 1. osztály: ≤ 1,1, 2a. osztály: ≤ 2A.3, 2b. osztály: 2B.0, 3. osztály: 3,0, 4. osztály: 4,0, és 5. osztály: 5,0.

Endoszkópos válasz

Az endoszkópos válasz meghatározása 0 vagy 1 endoszkópos alpontszám volt. Az UC-1 vizsgálatban a 10. héten endoszkópos választ elérő betegek aránya 33,9%, az UC-2 vizsgálatban 17,2% volt a 200 mg filgotinibet kapó betegek körében, szemben a placebót kapó betegek 20,4%-ával, illetve 7,7%-ával. Az UC-3 vizsgálatban a 200 mg filgotinibet kapó betegek 40,7%-a ért el endoszkópos választ az 58. hétre, szemben a placebót kapó betegek 15,3%-ával.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség (HRQoL) kimenetelei

A 200 mg filgotinibet kapó betegek a Gyulladásos bélbetegség kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) összpontszámának és mind a négy dimenziója (béltünetek, szisztémás funkcionálás, érzelmi funkcionálás és társas funkcionálás) pontszámainak emelkedéséről (javulásáról) számoltak be az UC-1 és az UC-2 vizsgálatban a 10. héten, illetve az UC-3 vizsgálatban az 58. héten.

Hosszú távú kiterjesztett vizsgálat

Azoknak a betegeknek, akik nem értek el klinikai választ vagy remissziót az UC-1 vagy az UC-2 vizsgálat 10. hetére, lehetőségük volt arra, hogy nyílt elrendezésben 200 mg filgotinibet kapjanak a SELECTION LTE vizsgálatban. 200 mg filgotinibet végzett 12 hetes további kezelést követően a SELECTION LTE vizsgálatban azon betegek aránya az UC-1 vizsgálatból, akik részleges MCS remissziót értek el, 17,1% (12/70), az UC-2 vizsgálatból 16,7% (15/90) volt, részleges MCS választ pedig 65,7% (46/70), illetve 62,2% (56/90) ért el. A részleges MCS remisszió meghatározása részleges MCS ≤ 1 , a részleges MCS válasz meghatározása a részleges MCS ≥ 2 pontos csökkenése és az indukciós kiindulási pontszámhoz képest legalább 30%-os csökkenése volt, a rectalis vérzés alpontszám ≥ 1 pontos csökkenése, illetve 0 vagy 1 abszolút rectalis vérzés alpontszám mellett.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a filgotinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a krónikus idiopathiás arthritis és a colitis ulcerosa kezelésében (beleértve a rheumatoid arthritist, a spondylitis ankylopoeticát, az arthritis psoriaticát és a juvenilis idiopathiás arthritist) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A filgotinib *per os* beadása után gyorsan felszívódott, és a medián plazma csúcskoncentrációja 2-3 órával a dózis beadása után volt megfigyelhető több dózis alkalmazását követően; az elsődleges metabolitja, a GS-829845 medián plazma csúcskoncentrációja 5 órával a dózis beadása után volt megfigyelhető több dózis alkalmazását követően. A filgotinib és a GS-829845 expozíciója (AUC) és $C_{\max}$ értéke hasonló volt az egészséges felnőtt önkénteseknél és a rheumatoid arthritisben, illetve colitis ulcerosában szenvedő betegeknél. A terápiás dózistartományban a filgotinib és a GS-829845 expozíciója (AUC) és $C_{\max}$ értéke a dózissal arányos. A filgotinib egyensúlyi koncentrációja 2-3 napon belül érhető el elhanyagolható felhalmozódással a napi egyszeri adagolás után. A GS-829845 egyensúlyi koncentrációja 4 napon belül érhető el kb. 2-szeres felhalmozódással a filgotinib napi egyszeri adagolása után.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a filgotinib magas vagy alacsony zsírtartalmú étellel történő alkalmazása esetén az éhomyra történő alkalmazáshoz viszonyítva. A filgotinib étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül alkalmazható.

A filgotinib és a GS-829845 dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciós értékeit a 8. táblázat ismerteti.

8. táblázat: A filgotinib és a GS-829845 ismételt dózisának farmakokinetikai paraméterei 200 mg filgotinib étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül történő *per os* alkalmazását követően betegcsoportoknál

Paraméter Átlag (%CV)	Rheumatoid arthritis ^a		Colitis ulcerosa ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib ^e	GS-829845 ^f
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: variációs együttható.

- a A FINCH 1, FINCH 2 és FINCH 3 vizsgálatok intenzív PK elemzéséből a napi egyszeri 200 mg filgotinibbel kezelt, rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél.
- b A SELECTION vizsgálat intenzív PK elemzéséből colitis ulcerosában szenvedő olyan betegeknél, akik naponta egyszer 200 mg filgotinibet kaptak.
- c n = 37
- d n = 33
- e n = 13
- f n = 12
- g n = 11

Eloszlás

A filgotinib és a GS-829845 csak kismértékben kötődik az emberi plazmafehérjékhez (55-59%-os, illetve 39-44%-os kötődés). A filgotinib vér-plazma aránya 0,85-1,1 között mozgott, ami arra utal, hogy a filgotinib és a GS-829845 nem mutat preferenciális eloszlást a vörsejtekben. A filgotinib és a GS-829845 a P-gp transzporter szubsztrátjai.

Biotranszformáció

A filgotinib nagymértékben metabolizálódik, a *per os* bevett adag 9,4%-a a vizeletben, míg 4,5%-a a székletben választódik ki változatlan filgotinib formában. A filgotinibet elsősorban a CES2, és kisebb mértékben a CES1 metabolizálja. Mind a CES2, mind a CES1 GS-829845-öt, egy aktív keringő metabolitot képez, amely körülbelül 10-szer gyengébb, mint az anyavegyület. Klinikai farmakológia vizsgálatban a filgotinib és a GS-829845 együttesen képezte a plazmában keringő radioaktivitás legnagyobb részét (2,9%, illetve 92%). Nem azonosítottak egyéb jelentős metabolitot.

Mivel mind a filgotinib, mind a GS-829845 hozzájárul a hatásossághoz, expozíciójukat egyetlen paraméterben (AUC_{eff}) kombinálták. Az AUC_{eff} a filgotinib és a GS-829845 AUC-jának összege a molekuláris súlyra és potenciára való korrigálást követően.

Elimináció

A beadott adag mintegy 87%-a a vizelettel távozott filgotinib és metabolitjai formájában, míg kb. 15%-a a széklettel ürült. A GS-829845 a vizeletből visszanyert, beadott adag kb. 54%-át, míg a székletből visszanyert, beadott adag kb. 8,9%-át tette ki. A filgotinib átlagos terminális felezési ideje körülbelül 7 óra, míg a GS-829845 metabolité 19 óra.

Egyéb különleges betegcsoportok

Testtömeg, nem, rassz és életkor

A testtömeg, nem, rassz és életkor nem volt klinikailag releváns hatással a filgotinib vagy GS-829845 farmakokinetikájára (AUC).

Idősek

A filgotinib és a GS-829845 átlagos expozíciójában (AUC és C_{max}) nem volt klinikailag jelentős különbség a ≥ 65 éves betegeknek a < 65 éves betegekhez képest.

Vesekárosodás

A filgotinib és a GS 829845 farmakokinetikai profilja nem érintett az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek (CrCl: 60–< 90 ml/perc). A filgotinib és a GS-829845 expozíciójának (AUC), valamint a kombinált AUC_{eff} (≤ 2 -szeres) növekedését figyelték meg a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek (CrCl: 30–< 60 ml/perc). A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek (CrCl: 15–< 30 ml/perc) a filgotinib expozíciója (AUC) 2,2-szeresével emelkedett, míg a GS-829845 expozíciója szignifikánsan, 3,5-szörösen emelkedett, ami az AUC_{eff} háromszoros emelkedéséhez vezetett. A filgotinib farmakokinetikáját nem vizsgálták végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek (CrCl: < 15 ml/perc).

Májkárosodás

A közepesen súlyos fokú (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknek nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat a filgotinib és a GS-829845 expozíciójában (AUC) külön-külön, illetve ezek kombinált expozíciójában (AUC_{eff}). A filgotinib farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos fokú (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknek.

A filgotinib hatása egyéb gyógyszerekre

A filgotinib, valamint a vele együttesen alkalmazott gyógyszerek összetevői között fellépő esetleges interakciók az alábbi, 9. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; egyéb jelzés hiányában a hatástalansági határérték 70–143% között mozog).

9. táblázat: A filgotinibbel végzett interakciós vizsgálatok¹

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Átlagos százalékos változás az AUC- és C_{max} -értékekben	A filgotinibbel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antimikobakteriális gyógyszerek		
Rifampicin (napi egyszeri 600 mg) ² (P-gp indukció)	Filgotinib: AUC: ↓ 27% C_{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C_{max} : ↓ 19% AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33%	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.
Gombaellenes szerek		
Itrakonazol (200 mg-os egyszeri dózis) ³ (P-gp indukció)	Filgotinib: AUC: ↑ 45% C_{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C_{max} : ↔ AUC_{eff} : ↑ 21%	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos százalékos változás az AUC- és C _{max} -értékekben	A filgotinibbel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
SAVCSÖKKENTŐ SZEREK		
Famotidin (40 mg napi kétszer) ² (Növeli a gyomor pH-t)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.
Omeprazol (40 mg napi egyszer) ² (Növeli a gyomor pH-t)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.
HMG-CoA REDUKTÁZ GÁTLÓK		
Atorvasztatin (40 mg napi egyszer) ⁴ (CYP3A4/ OATP/BCRP gátlása)	Atorvasztatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hydroxi-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.
Pravasztatin (40 mg napi egyszer) ⁴ (OATP gátlása)	Pravasztatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.
Rozuvasztatin (10 mg napi egyszer) ⁴ (OATP és BCRP gátlása)	Rosuvasztatin: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.
ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin (850 mg-os egyszeri dózis) ⁴ (OCT2, MATE1 és MATE-2K gátlása)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinilösztadiol (0,03 mg-os egyszeri dózis)/levonorgesztrel (0,15 mg-os egyszeri dózis) ⁴	Etinilösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgesztrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.

Gyógyszerek terápiás terület szerint/A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos százalékos változás az AUC- és C _{max} -értékekben	A filgotinibbel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Midazolám (2 mg-os egyszeri dózis) ^{4,5} (CYP3A4 gátlása)	Midazolám: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolám: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra.

GS-829845: a filgotinib elsődleges metabolitja.

- 1 Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.
- 2 Filgotinib 200 mg-os egyszeri dózissal végzett vizsgálat.
- 3 Filgotinib 100 mg-os egyszeri dózissal végzett vizsgálat.
- 4 Napi egyszeri 200 mg filgotinibbel végzett vizsgálat.
- 5 Bioekvivalenciahatár 80-125% a midazolám és 1'OH-midazolám esetében.
- 6 Mivel mind a filgotinib, mind a GS-829845 hozzájárul a hatásossághoz, expozíciójukat egyetlen paraméterben (AUC_{eff}) kombinálták. Az AUC_{eff} a filgotinib és a GS-829845 kombinált AUC-ja a molekuláris súlyra és potenciára való korrigálást követően.

A filgotinib lehetséges hatásai egyéb gyógyszerekre

Az *in vitro* adatok arra utalnak, hogy a filgotinib és a GS-829845 nem gátolja a következők aktivitását: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 és UGT2B7 klinikailag jelentős koncentrációkban. Nem ismert a filgotinib azon képessége, hogy *in vivo* a CYP2B6 konstitutív androsztán receptor (CAR) által mediált metabolizmust indukálna. Nem vonható le következtetés az *in vitro* adatokból a filgotinib CYP1A2 gátlására vagy indukálására való képességéről. *In vivo* adatok nem mutattak ki a CYP3A4 pregnán X receptor (PXR) által mediált metabolizmus gátlását vagy indukálását.

Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a filgotinib és a GS-829845 nem a P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 vagy OAT4 inhibitora klinikailag jelentős koncentrációkban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A filgotinib karcinogén potenciálját egy 6 hónapos, rasH2 transzgén egereken végzett vizsgálatban és egy 2 éves, patkányokon végzett vizsgálatban értékelték. A filgotinib nem bizonyult karcinogénnek egereknél a napi 150 mg/kg-os dózisig, ami az embereknek a napi egyszeri 100 mg-os dózis esetében kb. 25-szörös, a napi egyszeri 200 mg-os dózis esetében 12-szeres expozícióhoz vezetett. A 2 éves, patkányokon végzett vizsgálatban a filgotinib a legnagyobb napi 45 mg/kg-os dózisban a jóindulatú Leydig-sejt daganatok incidenciájának növekedéséhez, valamint a latenciájának csökkenéséhez vezetett (az embereknek a napi egyszeri 200 mg-os dózis esetében kb. 4,2-szeres expozíció); ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége csekély.

A filgotinib nem volt sem mutagén, sem klasztogén az *in vitro* bakteriális reverz mutáció vizsgálatokban, az *in vitro* kromoszomális aberrációkra irányuló vizsgálatokban és az *in vivo* patkány mikronukleus vizsgálatokban.

A metszőfog ameloblasztok degenerációjának/nekrózisának káros következményeit figyelték meg patkányoknál, amikor az expozíció 21–28-szor volt nagyobb, mint a 200 mg-os filgotinib dózis melletti

klinikai expozíció, és a megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) expozíciós határértéke 3,5–8-szoros volt. Ezen fogászati eredmények humán jelentőségét alacsonynak tekintik, mivel a felnőtt betegekkel ellentétben a patkányokban lévő ameloblasztok felnőttkorban is fennmaradnak, hogy elősegítsék a metszőfogak egész életen át tartó növekedését.

Patkányoknál és kutyáknál a filgotinib kezeléssel károsodott spermatogenezist és a hím reproduktív szervekre (herék, mellékherék) kifejtett hisztopatológiai hatásokat figyeltek meg. A kutyáknál (a legérzékenyebb állatfaj) NOAEL dózisszinten az expozíció 2,7-szeres a napi egyszeri 200 mg-os humán dózishoz. A hisztológiai hatások súlyossága dózisfüggő. A spermatogén és a hisztopatológiai hatások nem voltak teljesen visszafordíthatók a napi egyszeri 200 mg-os humán dózishoz észlelt expozíció kb. 7-9-szeresének megfelelő expozíciónál.

A patkányokkal és nyulakkal végzett embriofötális fejlődési vizsgálatok embriofetális mortalitást és teratogenitást mutattak ki a napi egyszeri 200 mg-os humán dózishoz hasonló expozíciónál. A filgotinib minden dózisánál visceralis és skeletalis rendellenességek és/vagy elváltozások voltak megfigyelhetők.

A filgotinibet vemhes patkányoknál napi 25, 50, illetve 100 mg/kg-os dózisban alkalmazták. A belső hidrocefália, a dilatált uréterek és a többszörös vertebrális rendellenességek incidenciájának dózisfüggő emelkedését figyelték meg minden dózisszintnél. A napi 100 mg/kg-os dózishoz a korai és kései reszorpciók számának növekedését és az életképes magzatok számának csökkenését figyelték meg. Ezenkívül a fötális testtömeg is csökkent.

Nyulaknál a filgotinib elsősorban a tüdőben és a szív-ér rendszerben okozott visceralis elváltozásokat napi 60 mg/kg-os dózisban. A filgotinib a gerincoszlop-régiókat érintő skeletalis elváltozásokat okozott napi 25, illetve 60 mg/kg-os dózisban (elsősorban a csigolyákban, a bordákban és a szegycsontban). A sternális lécek összenövése is előfordult a filgotinib napi 10 mg/kg-os dózisánál. Késői csontosodást mutattak a napi 60 mg/kg-os dózishoz.

Egy filgotinibbel és GS-829845-tel végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban nem figyeltek meg a patkányok pre- és postnatalis fejlődésére gyakorolt nemkívánatos hatásokat. A filgotinibet és a GS-829845-öt kimutatták a szopós patkánykölyköknél, amikor a filgotinibet a szoptató nőtény patkányoknál a gesztáció 6. napjától a 10. postpartum napig adták napi 2, 5, illetve 15 mg/kg-os dózisban, ami valószínűleg azzal magyarázható, hogy a filgotinib jelen van az anyaállatok tejében. A legnagyobb vizsgált dózisban a patkányoknál az anyai szisztémás filgotinib expozíció (AUC) a napi egyszeri 200 mg-os humán dózishoz észlelt expozíció kb. 2-szerese volt; a szopós kölyköknél az expozíció a 10. postpartum napon észlelt anyai expozíció kevesebb mint 6%-a volt. Az állatok alacsony expozíciója miatt a pre-/postnatalis fejlődési vizsgálat eredményét nem tekintették egyértelműnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Hidegen duzzadó keményítő
Kolloid szilícium-dioxid
Fumársav
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, polipropilén (PP), gyermekbiztos kupakkal és indukciós alumínium zárófóliával ellátott, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályok. Minden tartályban nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmazó doboz vagy tasak található.

A következő kiszerelések állnak rendelkezésre: 1 darab, 30 filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban, valamint 3 darab, összesen 90 (egyenként 30) filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Jyseleca 100 mg filmtabletta

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

Jyseleca 200 mg filmtabletta

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. szeptember 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Olaszország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Jyseleca forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagországban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóprogram tartalmát és formátumát illetően, beleértve a kommunikációs médiát, a kiértékelés módjait és a program bármely egyéb vonatkozását.

A program célja, hogy felhívja a gyógyszert felíró orvosok és a betegek figyelmét a gyógyszer használatával kapcsolatos következő kockázatokra és azok kezelésére: súlyos és opportunistá fertőzések, magzati rendellenességek (terhességi kockázat), vénás thromboembolisatio (VTE) és súlyos cardialis

események (MACE), malignus betegségek, beleértve a nem melanoma típusú bőrrákot (non-melanoma skin cancer, NMSC).

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol forgalomba hozzák a Jyseleca-t, az összes egészségügyi szakember, beteg és gondozó, aki várhatóan felírja, kiadja vagy alkalmazza a Jyseleca-t, hozzáférjen a következő oktatóanyagokhoz:

Az egészségügyi szakembereknek szóló képzési anyagnak tartalmaznia kell a következőket:

- Alkalmazási előírás
- Útmutatás az egészségügyi szakemberek számára
- Betegkártya (Patient Alert Card, PAC)

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatásnak tartalmaznia kell a következő kulcsfontosságú elemeket:

- Általános bevezetés, miszerint az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatás fontos információkat tartalmaz, amelyek segíthetnek a betegek tájékoztatásában a filgotinib felírásakor. Az útmutató arra is kitér, milyen lépéseket kell tenni annak érdekében, hogy a filgotinib fő biztonságossági kockázatait csökkentsék a betegnél.
- Kérés arra vonatkozóan, hogy az egészségügyi szakemberek tájékoztassák a betegeket a Betegkártya fontosságáról.
- Súlyos és opportunista fertőzések (ideértve a tuberculosist [tbc] és a herpes zostert is) kockázata.
 - Információk a fertőzések kockázatáról a filgotinib kezelés ideje alatt.
 - A fertőzés kockázata kezelésének és a javasolt klinikai intézkedések részletes leírása (pl. a filgotinib kezelés megkezdése előtt mérlegelendő ellenjavallatok, tbc, herpes zoster és vírusos hepatitisz szűrése, illetve a fertőzés esetén szükséges lépések).
 - Figyelmeztetés az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazásának kerüléséről közvetlenül a filgotinib kezelés előtt és alatt.
 - A betegeknek szóló, megfelelő utasítás, miszerint azonnal orvoshoz kell fordulniuk, ha fertőzésre utaló jeleket tapasztalnak.
- Embrióelhalás és teratogenitás kockázata.
 - Tájékoztatás arról, hogy a filgotinib kezeléssel fennáll a teratogenitás kockázata.
 - Azon lépések részletes leírása, amelyek a terhesség alatti expozíció kockázatának minimalizálásához szükségesek a fogamzóképes nőknél, a következők alapján: a filgotinib ellenjavallt terhesség alatt; a fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a filgotinib kezelés alatt és azt követően legalább 1 hétig; tanács arra vonatkozóan, hogy a betegnek azonnal értesítenie kell az egészségügyi szakembert, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet igazoltak; az egészségügyi szakembernek aktívan meg kell beszélnie a beteggel a terhességgel kapcsolatos aktuális vagy jövőbeli terveit.
 - Tanács a szoptató vagy szoptatni szándékozó betegek számára, hogy ebben az esetben nem szabad filgotinibet alkalmazni.
- Vénás thromboembólia (VTE) kockázata.
 - Útmutatás a filgotinib használatára vonatkozóan a VTE kockázati tényezőivel élő betegeknél.
 - Információk a VTE kockázatára vonatkozóan a filgotinib kezelés alatt.
 - A VTE kockázata kezelésének és a javasolt klinikai intézkedések részletes leírása, pl. a filgotinib kezelés abbahagyása a VTE klinikai jeleinek előfordulása esetén, a VTE kockázatának rendszeres időközönként történő újraértékelése.
- Javallat és adagolási nyilatkozatok annak megerősítésére, hogy a filgotinib kinél alkalmazható
- Súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE) kockázata
 - Útmutatás a filgotinib használatára vonatkozóan a MACE kockázati tényezőivel élő betegeknél.
 - Információk a MACE kockázatára vonatkozóan a filgotinib kezelés alatt.
 - A MACE magas kockázatával élő betegeknél a filgotinib csak akkor alkalmazható, ha nem állnak rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva, arra vonatkozó példákkal, hogy kiknél állhat fenn magas kockázat.

- Információk a lipidértékek emelkedésének kockázatára vonatkozóan, beleértve az összkoleszterin és a nagy sűrűségű lipoprotein dózisfüggő emelkedését is.
- Malignus betegségek (beleértve a nem melanoma típusú bőrrák, NMSC) kockázata
 - A malignus betegségek magas kockázatának kitett betegeknél a filgotinib csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre megfelelő kezelési alternatíva, arra vonatkozó példákkal, hogy kiknél állhat fenn a kockázat.
 - Emlékeztető a betegek számára a rendszeres bőrvizsgálat szükségességéről.
- Felírás idősebb (legalább 65 éves korú) betegeknél
 - Tájékoztatás a 65 éves és idősebb betegek filgotinib-kezeléséről
 - Útmutató a 65 éves és ennél idősebb, rheumatoid arthritisben szenvedő betegek filgotinib-kezelésénél alkalmazandó dózishoz.
 - Ezen betegeknél a kockázatokat megerősítő tájékoztató.
- Az egészségügyi szakembereknek szóló digitális információkhoz való hozzáféréssel kapcsolatos utasítások.
- Utasítások arra vonatkozóan, hogy hol kell bejelenteni a mellékhatásokat.

A betegtájékoztató csomagnak tartalmaznia kell az alábbiakat:

- Betegtájékoztató
- Betegkártya (Patient Alert Card, PAC)

A betegkártyának tartalmaznia kell az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket:

- A filgotinib felírójának elérhetőségei
- Tájékoztatás arra vonatkozóan, hogy a betegnek mindig magánál kell tartania a betegkártyát, és hogy azt meg kell mutatnia az ellátását biztosító egészségügyi szakembereknek (pl. nem a filgotinibet felíró orvosok, a sürgősségi részlegen dolgozó egészségügyi szakemberek stb.);
- A mélyvénás thrombosis vagy tüdőembólia jeleire és tüneteire vonatkozó információk, amelyeket a betegnek létfontosságú ismernie, hogy orvosi segítséget kérhessen;
- A súlyos és opportunista fertőzések, köztük a herpes zoster jeleire és tüneteire vonatkozó információk, amelyeket a betegnek létfontosságú ismernie, hogy orvosi segítséget kérhessen;
 - Információk arra vonatkozóan, hogy a betegeket és az ellátásukat biztosító egészségügyi szakembereket tájékoztatni kell a filgotinib kezelés alatt élő vakcinával történő immunizáció kockázatairól;
- A terhességgel, fogamzásgátlással and szoptatással kapcsolatos információk;
 - Egyértelmű üzenet, hogy a filgotinibet nem szabad alkalmazni terhesség alatt;
 - Útmutatás a betegek számára, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazzanak a filgotinib szedése alatt és azt követően legalább 1 hétig;
 - Tanács arra vonatkozóan, hogy a filgotinib nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.
- A koleszterinszint kezelés során történő ellenőrzésével kapcsolatos információk.
- Szívbetegség kockázata:
 - A szívbetegség azon jeleinek/tüneteinek bemutatása, amelyekre a betegnek oda kell figyelnie, hogy segítséget tudjon kérni az őt ellátó egészségügyi szakembertől.
- Emlékeztető a rák kockázatára. A bőrrák tekintetében emlékeztető, hogy tájékoztassa kezelőorvosát a bőrön kialakuló bármilyen új kinövés észlelése esetén.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 100 MG FILMTABLETTA DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jyseleca 100 mg filmtabletta
filgotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmtabletta 100 mg filgotinibet tartalmaz (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

90 db (3 tartály, egyenként 30 db) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

A tablettát ne darabolja, ne törje, ne rágja szét.

QR-kód beillesztendő

www.jyseleca.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1480/001 30 db filmtabletta
EU/1/20/1480/002 90 db (3 tartály, egyenként 30 db) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jyseleca 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A 100 MG FILMTABLETTA TARTÁLYÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jyseleca 100 mg filmtabletta
filgotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmtabletta 100 mg filgotinibet tartalmaz (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1480/001 30 db filmtabletta
EU/1/20/1480/002 90 db (3 tartály, egyenként 30 db) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 200 MG FILMTABLETTA DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jyseleca 200 mg filmtabletta
filgotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmtabletta 200 mg filgotinibet tartalmaz (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

90 db (3 tartály, egyenként 30 db) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

A tablettát ne darabolja, ne törje, ne rágja szét.

QR-kód beillesztendő

www.jyseleca.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1480/003 30 db filmtabletta
EU/1/20/1480/004 90 (3 db tartály, egyenként 30 db) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jyseleca 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A 200 MG FILMTABLETTA TARTÁLYÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jyseleca 200 mg filmtabletta
filgotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmtabletta 200 mg filgotinibet tartalmaz (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1480/003 30 db filmtabletta
EU/1/20/1480/004 90 db (3 tartály, egyenként 30 db) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Jyseleca 100 mg filmtabletta
Jyseleca 200 mg filmtabletta
filgotinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jyseleca és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jyseleca szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jyseleca-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jyseleca-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Jyseleca és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jyseleca hatóanyaga a filgotinib. A gyógyszer az úgynevezett Janus-kináz-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyek segítenek csökkenteni a gyulladást.

Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)

A Jyseleca a reumás ízületi gyulladásban (reumatoid artritiszben) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál; ez a betegség az ízületek gyulladása. Abban az esetben használható, ha az előző kezelése nem volt elég hatékony, vagy nem tolerálta azt. A Jyseleca önmagában vagy más ízületi gyulladás elleni gyógyszerrel (metotrexát) együtt alkalmazható.

A Jyseleca csökkenti a gyulladást az Ön szervezetében. Segít csökkenteni az ízületeinek fájdalmát, fáradtságát, merevségét és duzzanatát, továbbá lelassítja az ízületekben található csontok és porcok károsodását. Ezek a hatások megkönnyítik Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, ezáltal javítják az Ön életminőségét.

Fekélyes vastagbélgyulladás (colitis ulcerosa)

A Jyseleca fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő felnőttek kezelésére szolgál; ez a betegség a belek gyulladása. Abban az esetben használható, ha az előző kezelése nem volt elég hatékony, vagy a szervezete nem tolerálta azt. Segít a fekélyes vastagbélgyulladás jeleinek és tüneteinek csökkentésében, illetve csökkenti a szteroidszükségletet.

2. Tudnivalók a Jyseleca szedése előtt

Ne szedje a Jyseleca-t:

- **ha allergiás** a filgotinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha aktív tuberkulózisa (tbc-je) van.**
- **ha valamilyen aktív súlyos fertőzése van** (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- **ha terhes,** vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

→ Ha a fentiek valamelyike vonatkozik Önre, **ne szedje a Jyseleca-t, és azonnal szójon kezelőorvosának.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Jyseleca szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,** ha:

- **Önnek jelenleg valamilyen fertőzése van,** vagy ha Önnél gyakran alakul ki fertőzés. Szójon kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznek, mint a láz, sebek, a szokásosnál fáradtabbnak érzi magát vagy fogászati problémákat észlel, mivel ezek fertőzést jelezhetnek. A Jyseleca csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni ellenálló képességét, így súlyosbíthatja fennálló fertőzését, vagy növelheti új fertőzés kialakulásának valószínűségét. Ha Ön cukorbeteg vagy betöltötte a 65 életévét vagy ennél idősebb, lehetséges, hogy nagyobb eséllyel kaphat el fertőzések.
- **Önnek valaha tuberkulózisa (tbc-je) volt,** vagy előzőleg ki volt téve ennek a betegségnek. Előfordulhat, hogy tuberkulózis-szűrővizsgálaton kell átesnie a Jyseleca kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.
- **Önnek valaha övsömör (herpesz zoster) fertőzése volt,** mivel a Jyseleca hatására kiújulhat. Szójon kezelőorvosának, ha fájdalmas, hólyagos bőrkiütése alakul ki a Jyseleca kezelés ideje alatt, mert ez az övsömör jele lehet.
- **Önnek valaha hepatitisz B- vagy C-fertőzése volt.**
- **Önnek daganatos betegsége van vagy volt valaha, jelenleg dohányzik vagy korábban dohányzott,** mert ebben az esetben kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy a Jyseleca megfelelő-e az Ön számára.
- **A Jyseleca-t szedő betegeknél nem melanoma típusú bőrrák előfordulását figyelték meg** Kezelőorvosa rendszeres bőrvizsgálatot javasolhat Önnek a Jyseleca kezelés alatt. Ha új bőrelváltozások alakulnak ki a kezelés során vagy azt követően, illetve ha módosul a már meglévő elváltozások külleme, értesítse kezelőorvosát.
- **Ön nemrégiben védőoltást kapott,** vagy védőoltás beadását tervezi. Bizonyos (élő) védőoltások nem javasoltak a Jyseleca alkalmazása alatt. A Jyseleca kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, aki ellenőrzi, hogy Ön megkapta az összes szükséges védőoltást.
- **Önnek szívproblémái vannak jelenleg vagy voltak a múltban,** mert kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a Jyseleca megfelelő-e az Ön számára.
- **Előzőleg volt már vérrög** a lábvénaiban (mélyvénás trombózis) vagy a tüdejében (tüdőembólia)vagy nagyobb annak a kockázata n hogy ez kialakuljon Önnél (például: ha nemrégiben nagyműtéten esett át, ha hormonális fogamzásgátlót/hormonpótló kezelést alkalmaz, ha véralvadási rendellenességet állapítottak meg Önnél vagy közeli hozzátartozóinál). Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a Jyseleca megfelelő-e az Ön számára. Szójon kezelőorvosának, ha hirtelen légszomj vagy nehézlégzés, mellkasi fájdalom, a hát felső részében jelentkező fájdalom lép fel Önnél, ha a lába vagy karja megduzzad, fáj vagy érzékeny a lába illetve ha kivörösödik vagy elszíneződik a lába vagy a karja, ezek ugyanis a vénákban kialakuló vérrögök jelei lehetnek.

Idősek

A 65 éves és ennél idősebb betegeknek fokozott a fertőzések, a szívroham és bizonyos típusú daganatos betegségek kockázata. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Jyseleca nem alkalmas az Ön számára.

Gyermekek és serdülők

Ezt a gyógyszert ne alkalmazza gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mivel a gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Jyseleca

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha immunrendszert befolyásoló gyógyszereket (például ciklosporin vagy takrolimusz) alkalmaz.

Az is nagyon fontos, hogy beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- gyógyszerek szívelégtelenség, koszorúér-betegség vagy magas vérnyomás kezelésére (például diltiazem vagy karvedilol)
- A fenofibrát nevű gyógyszer (magas koleszterinszint kezelésére szolgál)

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

Terhesség

A Jyseleca-t terhesség alatt nem szabad szedni. Ha terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy terhességet tervez, ne szedje ezt a gyógyszert. Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Fogamzásgátlás

Vigyázzon arra, hogy a Jyseleca szedése alatt ne essen teherbe. Megbízható fogamzásgátló módszert kell használnia, hogy a Jyseleca szedése alatt és az utolsó Jyseleca dózis beszedésétől számított legalább 1 hétig ne essen teherbe. Ha a Jyseleca szedése alatt teherbe esik, ne vegyen be több tablettát, és azonnal szóljon kezelőorvosának.

Szoptatás

A Jyseleca-t terhesség alatt nem szabad szedni. Nem ismert, hogy a hatóanyag átjut-e a humán anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jyseleca szédülést és vertigót okozhat. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha a Jyseleca szedése alatt szédül.

A Jyseleca laktózt tartalmaz

Minden Jyseleca 100 mg-os filmtabletta 76 mg laktózt tartalmaz, illetve minden Jyseleca 200 mg-os filmtabletta 152 mg laktózt tartalmaz. Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy bizonyos fajta cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Jyseleca-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy 200 mg-os vagy 100 mg-os tablettát naponta egyszer.

Ha Ön 65 éves vagy ennél idősebb és reumás ízületi gyulladásban szenved, vagy veseproblémái vannak, a kezelőorvosa egy 100 mg-os tablettából álló adagot is javasolhat, amelyet naponta egyszer kell bevennie. A Jyseleca nem javallott Önnek, ha elmúlt 75 éves és fekélyes vastagbélgyulladásban szenved. Beszéljen kezelőorvosával, ha súlyos májproblémái vannak, mivel a Jyseleca nem ajánlott Önnek.

A tablettát egészben nyelje le egy pohár vízzel. A tablettát ne darabolja, ne törje, ne rágja szét lenyelés előtt, mivel ez megváltoztathatja azt, hogy mennyi gyógyszer jut a szervezetébe. A Jyseleca-t étkezések alatt, és étkezésektől függetlenül is beveheti. Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

A Jyseleca-t mindennap azonos időpontban vegye be, így könnyebben fog eszébe jutni.

A kezelőorvosa ideiglenesen vagy véglegesen megszakíthatja a kezelését, ha a vérvizsgálat alacsony fehér- vagy vörösvérsejtszámot mutat ki.

Ha az előírtnál több Jyseleca-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, azonnal szóljon a kezelőorvosának.

Ha elfelejtette bevenni a Jyseleca-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be, amint eszébe jut.
- Ha egész nap (24 óra) elfelejtette bevenni az adagot, akkor hagyja ki ezt az adagot, és másnap csak a napi egy tablettát vegye be a megszokott időpontban.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Jyseleca szedését

Ha idő előtt abbahagyja a Jyseleca szedését, azonnal szóljon a kezelőorvosának.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Beszéljen kezelőorvosával, vagy kérjen azonnal orvosi segítséget, ha a súlyos fertőzésre utaló alábbi tüneteket észleli:

- láz és húgyúti fertőzés tünetei (a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, fájdalom vagy kellemetlen érzés vizeletürítés közben, vagy derékfájás). A húgyúti fertőzések gyakoriak (10 emberből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek), és némelyik súlyos lehet.
- tüdőfertőzés (pneumonia): a tünetek közé tartoznak a tartós köhögés, a láz, a légszomj és a fáradtság. Ez nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek).
- övsömör (herpesz zoster): a tünetek közé tartozik a fájdalmas, hólyagos bőrkiütés. Ez nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek).
- Vérmérgezés (szepszis): nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-nél jelentkezhet).

További mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik:

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- torok- és orrüregi fertőzések
- szédülés
- rosszullét (hányinger).

A vérvizsgálatok a következőket mutathatják ki:

- alacsony fehérvérsejtszám (limfocitaszám)
- a vér foszfátszintjének csökkenése

Nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-nél jelentkezhettek)

- forgó jellegű szédülés (vertigo)

A vérvizsgálatok a következőket mutathatják ki:

- alacsony fehérvérsejtszám (neutrofilek)
- a kreatin-foszfokináz nevű izoenzim szintjének emelkedése
- a vérsírszint (koleszterin) emelkedése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Jyseleca-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon lévő zár sérült vagy hiányzik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Jyseleca?

- A készítmény hatóanyaga a filgotinib. 100 vagy 200 mg filgotinib tablettánként (filgotinib-maleát formájában).
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, hidegen duzzadó keményítő, koloid szilícium-dioxid, fumársav, magnézium-sztearát.
Filmbevonat: polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Jyseleca külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Jyseleca 100 mg filmdogetta bézs, 12 × 7 mm-es, hosszúkás alakú filmdogetta, egyik oldalán „G” jelzéssel, másik oldalán „100” jelzéssel ellátva.

A Jyseleca 200 mg filmdogetta bézs, 17 × 8 mm-es, hosszúkás alakú filmdogetta, egyik oldalán „G” jelzéssel, másik oldalán „200” jelzéssel ellátva.

A Jyseleca 100 mg, illetve 200 mg filmdogetta 30 dogettát tartalmazó tartályban, valamint gyűjtőcsomagolásban (3 darab, egyenként 30 dogettát tartalmazó tartályban) kerül forgalomba. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a dogetta védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozban van, nem szabad lenyelni.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Olaszország

Gyártó

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

QR-kód beillesztendő

www.jyseleca.eu