

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur
Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur filgotinib maleat sem jafngildir 100 mg af filgotinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 76 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur filgotinib maleat sem jafngildir 200 mg af filgotinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 200 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 152 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur

Drapplituð 12×7 mm, hylkisлага, filmuhúðuð tafla, þrykkt á annarri hliðinni með „G“ og „100“ á hinni hliðinni.

Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur

Drapplituð 17×8 mm, hylkisлага, filmuhúðuð tafla, þrykkt á annarri hliðinni með „G“ og „200“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Jyseleca er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við, eða óþol fyrir, einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD). Jyseleca má nota sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með metótrexati (MTX).

Sáraristilbólga

Jyseleca er ætlað til meðferðar á í meðallagi til alvarlega virkri sáraristilbólgu hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við, hafa misst svörun við, eða fengið óþol fyrir, annað hvort hefðbundinni meðferð eða líffræðilegu lyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við iktsýki eða sáraristilbólgu skal hefja meðferð með filgotinibi.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur af filgotinibi fyrir fullorðna sjúklinga er 200 mg einu sinni á dag.

Hjá fullorðnum í aukinni hættu á bláðasegareki, alvarlegum aukaverkunum sem tengjast hjarta og æðum og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4) er ráðlagður skammtur 100 mg einu sinni á dag sem má auka smám saman í 200 mg einu sinni á dag ef meðferðaráhrif eru ófullnægjandi. Við langtímameðferð á að nota minnsta virka skammt.

Sáraristilbólga

Innleiðslumeðferð

Ráðlagður skammtur fyrir innleiðslumeðferð er 200 mg einu sinni á dag.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem hafa ekki sýnt fullnægjandi meðferðarávinning á fyrstu 10 vikum meðferðar, geta 12 vikur til viðbótar af innleiðslumeðferð með filgotinibi 200 mg einu sinni á dag veitt frekari linum einkenna (sjá kafla 5.1). Sjúklingar sem hafa ekki sýnt neinn meðferðarávinning eftir 22 vikna meðferð skulu hætta notkun filgotinibs.

Viðhaldsmeðferð

Ráðlagður skammtur fyrir viðhaldsmeðferð er 200 mg einu sinni á dag.

Hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á bláðasegareki, alvarlegum aukaverkunum sem tengjast hjarta og æðum og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4) er ráðlagður skammtur fyrir viðhaldsmeðferð 100 mg einu sinni á dag. Ef sjúkdómurinn blossar upp má auka skammtinn smám saman í 200 mg einu sinni á dag. Við langtímameðferð á að nota minnsta virka skammt.

Eftirlit með rannsóknarniðurstöðum og upphaf skammtagjafar eða hlé á skammtagjöf

Leiðbeiningar um eftirlit með rannsóknarniðurstöðum og upphaf skammtagjafar eða hlé á skammtagjöf er að finna í töflu 1. Gera skal hlé á meðferðinni ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni (sjá kafla 4.4).

Tafla 1: Rannsóknarmælingar og leiðbeiningar um eftirlit

Rannsóknarmæling	Aðgerð	Leiðbeiningar um eftirlit
Heildardaufkyrningafjöldi (ANC)	Ekki skal hefja meðferð eða gera skal hlé á meðferð ef ANC er $< 1 \times 10^9$ frumur/l. Hefja má meðferð að nýju þegar ANC fer aftur yfir þetta gildi	Áður en meðferð er hafin og eftir það í samræmi við reglubundið eftirlit með sjúklingi
Heildareitilfrumnafjöldi (ALC)	Ekki skal hefja meðferð eða gera skal hlé á meðferð ef ALC er $< 0,5 \times 10^9$ frumur/l. Hefja má meðferð að nýju þegar ALC fer aftur yfir þetta gildi	
Blóðrauði (Hb)	Ekki skal hefja meðferð eða gera skal hlé á meðferð ef Hb er < 8 g/dl. Hefja má meðferð að nýju þegar Hb fer aftur yfir þetta gildi	
Lípiðgildi	Hafa skal eftirlit með sjúklingum í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar fyrir blóðfituaukningu	12 vikur eftir að meðferð er hafin og eftir það í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar fyrir blóðfituaukningu

Sérstakir sjúklingahópar*Aldraðir**Iktsýki*

Hjá sjúklingum með iktsýki 65 ára og eldri er ráðlagður skammtur 100 mg einu sinni á dag sem má auka smám saman í 200 mg einu sinni á dag ef meðferðaráhrif eru ekki fullnægjandi (sjá kafla 4.4). Við langtíameðferð á að nota minnsta virka skammt.

Sáraristilbólga

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu 65 ára og eldri er ráðlagður skammtur 200 mg einu sinni á dag fyrir innleiðslumeðferð og 100 mg einu sinni á dag fyrir viðhaldsmeðferð (sjá kafla 4.4). Ef sjúkdómurinn blossar upp má auka skammtinn smám saman í 200 mg einu sinni á dag. Við langtíameðferð á að nota minnsta virka skammt. Notkun filgotinibs er ekki ráðlögð hjá sjúklingum 75 ára og eldri því engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $[CrCl] \geq 60$ ml/mín.). 100 mg skammtur af filgotinibi einu sinni á dag er ráðlagður hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CrCl$ 15 til < 60 ml/mín.). Filgotinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi ($CrCl < 15$ ml/mín.) og er því ekki ráðlagt til notkunar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifr starfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifr starfsemi (Child-Pugh A eða B). Filgotinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi (Child-Pugh C) og er því ekki ráðlagt til notkunar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun filgotinibs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Jyseleca má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt sé að kljúfa, mylja eða tyggja töflurnar og mælt er með því að töflurnar séu gleypar heilar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða virkar alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Filgotinib á aðeins að nota ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi hjá sjúklingum:

- 65 ára og eldri;
- sjúklingum með sögu um hjarta- og æðakölkunarsjúkdóm eða aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. reykir eða hefur reykt í lengri tíma);
- sjúklingum með áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm)

Ónæmisbælandi lyf

Samhliða notkun filgotinibs með öðrum öflugum ónæmisbælandi lyfjum eins og cíklósporíni, takrólímus, líffræðilegum lyfjum eða öðrum Janus kinasahemlum (JAK) er ekki ráðlögð vegna þess að ekki er hægt að útiloka aukin ónæmisbælandi áhrif.

Sýkingar

Greint hefur verið frá sýkingum, þ.m.t. alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum sem fengu filgotinib. Algengasta alvarlega aukaverkunin sem greint var frá við notkun filgotinibs var lungnabólga (sjá kafla 4.8). Á meðal tækifærissýkinga sem greint hefur verið frá við notkun filgotinibs eru berklar, hvítsveppasýking í vélinda og sætumygla.

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en meðferð með filgotinibi er hafin hjá sjúklingum:

- með langvinnar eða endurteknar sýkingar
- sem hafa verið útsettir fyrir berklum
- með sögu um alvarlega sýkingu eða tækifærissýkingu
- sem hafa dvalist eða ferðast til svæða þar sem berklar eða sveppasýkingar eru landlægar, eða
- með undirliggjandi sjúkdóma sem geta gert þá næmari fyrir sýkingum.

Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum vegna teikna og einkenna um sýkingar sem koma fram meðan á meðferð með filgotinibi stendur og eftir að henni er lokið. Ef fram kemur sýking meðan á meðferð með filgotinibi stendur skal hafa náð eftirlit með sjúklingnum og hætta tímabundið meðferð með filgotinibi ef sjúklingurinn svarar ekki hefðbundinni örverueyðandi meðferð. Hefja má meðferð með filgotinibi á ný þegar náðst hefur stjórn á sýkingunni.

Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærri hjá öldruðum og sjúklingum með sykursýki skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum og sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum 65 ára og eldri á aðeins að nota filgotinib ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi (sjá í kafla 4.2).

Berklar

Sjúklingar skulu skimaðir fyrir berklum áður en meðferð með filgotinibi er hafin. Filgotinib má ekki gefa sjúklingum með virkt berklasmit (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með óvirka berkla skal hefja hefðbundna meðferð gegn mýkóbakteríum áður en filgotinib er gefið.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna teikna og einkenna um berkla, þar með talið sjúklingum sem fengu neikvæða prófniðurstöðu fyrir óvirkri berklasýkingu áður en meðferð hófst.

Veiruendurvirkjun

Greint hefur verið frá veiruendurvirkjun, þar með talið tilvik um endurvirkjun herpesveiru (t.d. ristil) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á iktsýki virtist hættan á ristli (herpes zoster) vera meiri hjá kvenkyns sjúklingum, asískum sjúklingum, sjúklingum ≥ 50 ára, sjúklingum með sjúkrasögu um ristil, sjúklingum með sjúkrasögu um langvinnan lungnasjúkdóm og sjúklingum sem fengu meðferð með filgotinibi 200 mg einu sinni á dag. Ef sjúklingur fær ristil skal hætta filgotinib meðferð tímabundið þar til sýkingin er gengin yfir.

Skima skal fyrir lifrabólgu af völdum veiru og hafa eftirlit með endurvirkjun í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en meðferð með filgotinibi er hafin og meðan á henni stendur. Sjúklingar sem voru jákvæðir bæði fyrir mótefni lifrabólgu C og RNA lifrabólgu C veiru voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Sjúklingar sem voru jákvæðir fyrir lifrabólgu B yfirborðsmótefnavaka eða lifrabólgu B veiru DNA voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum.

Illkynja sjúkdómur

Greint hefur verið frá eitilæxli og öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fá JAK-hemla þ.m.t. filgotinib. Í stórra rannsókn á tofacitinibi (annar JAK-hemill) með slembivali og virkum samanburði hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri með minnst einn viðbótaráhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum kom fram hærri tíðni illkynja sjúkdóma, einkum lungnakrabbameins, eitilæxlis og krabbameins í húð sem er ekki sortuæxli með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla.

Hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt í lengri tíma eða með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm) á aðeins að nota nota filgotinib ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi.

Krabbamein í húð sem er ekki sortuæxli

Greint hefur verið frá krabbameini í húð sem er ekki sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu filgotinib. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum sérstaklega þeim sem eru í aukinni hættu að fá krabbamein í húð.

Óeðlileg blóðgildi

Tilkynnt var um $ANC < 1 \times 10^9$ frumur/l (sjá kafla 4.8) og $ALC < 0,5 \times 10^9$ frumur/l hjá $\leq 1\%$ sjúklinga í klínískum rannsóknum á iktsýki og hjá $< 3\%$ sjúklinga í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu. Ekki skal hefja meðferð, eða gera skal tímabundið hlé á meðferð hjá sjúklingum með $ANC < 1 \times 10^9$ frumur/l, $ALC < 0,5 \times 10^9$ frumur/l eða blóðrauða < 8 g/dl sem greinst hefur við reglubundið eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Bólusetningar

Ekki er mælt með notkun lifandi bóluefna á meðan eða rétt áður en meðferð með filgotinibi hefst. Ráðlagt er að endurnýja bólusetningar, þ.á m. fyrirbyggjandi bólusetningu gegn ristli, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmingar áður en meðferð með filgotinibi er hafin.

Lípíð

Meðferð með filgotinibi hefur verið tengd við skammtaháðar hækkunar lípíðgilda, þ.m.t. heildarkólesteról og magn eðlisþungs fitupróteins (HDL), en eðlislétt fituprótein (LDL) var örlítið hækkað (sjá kafla 4.8). LDL kólesteról fór aftur í sömu gildi og fyrir meðferð hjá meirihluta sjúklinga sem byrjuðu á meðferð með statínum meðan þeir tóku filgotinib. Áhrif þessara hækkana fitugilda á sjúkdóma í hjarta- og æðum og dánartíðni vegna þeirra hafa ekki verið athuguð (sjá kafla 4.2 fyrir leiðbeiningar um eftirlit).

Alvarlegar aukaverkanir sem tengjast hjarta og æðum (MACE)

Alvarlegar aukaverkanir sem tengjast hjarta og æðum hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá filgotinib. Í stórra rannsókn á tofacitinibi (annar JAK-hemill) með slembivali og virkum samanburði hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri með minnst einn viðbótaráhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum kom fram hærri tíðni alvarlegra aukaverkana sem tengjast hjarta og æðum með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla, skilgreint sem dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt og slag sem ekki var banvænt.

Hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt í lengri tíma og sjúklingum með sögu um hjarta- og æðakölkunarsjúkdóm eða aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum á því aðeins að nota filgotinib ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi.

Blóðsegarek í bláæðum

Greint hefur verið frá segareki í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá sjúklingum sem fá JAK-hemla þ.m.t. filgotinib.

Í stórra rannsókn á tofacitinibi (annar JAK-hemill) með slembivali og virkum samanburði hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri með minnst einn viðbótaráhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum var hærri tíðni skammtaháðra tilvika bláæðasegareks þ.m.t. segarek í djúplægum bláæðum og lungnasegarek með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla.

Hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarlegar aukaverkanir sem tengjast hjarta og æðum (MACE)“ og „Illkynja sjúkdómur“) á aðeins að nota filgotinib ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi.

Hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir bláæðasegareki aðra en áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum skal gæta varúðar við notkun filgotinibs. Áhættuþættir fyrir bláæðasegareki aðrir en áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum eru m.a. fyrri tilvik bláæðasegareks, stórar skurðagerðir, hreyfingarleysi, notkun samsettra getnaðarvarna eða hormónauppbótarmeðferð, arfgeng storkuröskun.

Sjúklinga á að endurmeta reglulega meðan á meðferð með filgotinibi stendur með tilliti til breytinga á hættu á bláæðasegareki.

Sjúklinga á að meta tafarlaust með tilliti til teikna og einkenna bláæðasegareks og stöðva meðferð með filgotinibi hjá sjúklingum þegar grunur er um bláæðasegarek, án tillits til skammta.

Notkun hjá sjúklingum 65 ára og eldri

Með tilliti til aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum sem tengjast hjarta og æðum, illkynja sjúkdómum, alvarlegum sýkingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er hjá sjúklingum 65 ára og eldri

eins og fram kom í stórrí slembaðri rannsókn með tofacitinibi (annar JAK-hemill) á aðeins á að nota filgotinib hjá þessum sjúklingum ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi

Laktósainnihald

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á filgotinib

Umbrot filgotinibs fer að stærstum hluta fram fyrir tilstilli karboxýlesterasa 2 (CES2), sem hægt er að hindra *in vitro* með lyfjum eins og fenófibrati, karvedilóli, diltiazemi eða simvastatíni. Klínískt mikilvægi þessara milliverkana er ekki þekkt.

Áhrif filgotinibs á önnur lyf

Filgotinib er ekki klínískt mikilvægur hemill eða örvi fyrir flest ensím eða flutningsprótein sem algengt er að eigi þátt í milliverkunum, svo sem kýtókróm P450 (CYP) ensím og UDP-glúkúrónósýltransferasar (UGT).

In vitro rannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar hæfni filgotinibs til að örva CYP2B6. Ekki er hægt að útiloka örvun *in vivo*.

In vitro rannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar hæfni filgotinibs til að örva eða hamla CYP1A2. Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka milliverkanir við CYP1A2 hvarfefni og því eru hugsanleg *in vivo* áhrif samtímis örvunar og hömlunar CYP1A2 fyrir tilstilli filgotinibs ekki þekkt. Gæta skal varúðar þegar filgotinib er gefið samhliða CYP1A2 hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul.

Í klínískri lyfjafræðirannsókn komu engin áhrif fram á lyfjahvörfum samsettrar getnaðarvarnar sem inniheldur etínýl estradíól og levonorgestrel þegar hún var notuð samhliða filgotinibi; því er ekki þörf á skammtaaðlögun getnaðarvarna til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að filgotinib meðferð lýkur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgotinib á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Byggt á niðurstöðum hjá dýrum getur filgotinib valdið fósturskaða og því má ekki nota það á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort filgotinib skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Jyseleca.

Frjósemi

Í dýrarannsóknnum hefur komið fram minnkuð frjósemi, skert sæðismyndun og vefjameinafræðileg áhrif á æxlunarfæri karldýra (sjá kafla 5.3). Upplýsingar úr tveimur sérstökum 2. stigs klínískum rannsóknum (MANTA og MANTA RAY, n=240), á mati á öryggi m.t.t. eistna hjá körlum með bólguliðbólgu og bólgusjúkdóma í þörmum, sýndu engan mun á meðferðarhópunum m.t.t. hlutfalls sjúklinga með 50% lækun eða meira á sæðisgildum frá grunnildi í viku 13 (sameinaður aðalendapunktur: filgotinib 6,7%, lyfleysa 8,3%) og í viku 26. Ennfremur sýndu upplýsingarnar engar breytingar sem skipta máli á gildi kynhormóns eða breytingar á sæðisgildum miðað við upphaf hjá meðferðarhópunum. Á heildina litið bentu þessar klínísku upplýsingar ekki til áhrifa á starfsemi eistna sem tengjast filgotinibi.

Dýrarannsóknir benda ekki til áhrifa með tilliti til frjósemi kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Filgotinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hafi verið frá sundli og svima meðan á meðferð með Jyseleca stóð (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Iktsýki

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá eru ógleði (3,5%), sýking í efri hluta öndunarfæra (3,3%), þvagfærasýking (1,7%), sundl (1,2%) og eitilfrumnafæð (1,0%).

Sáraristilbólga

Almennt var heildaröryggissnið sem sást hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu meðferð með filgotinibi í samræmi við öryggissnið sem sást hjá sjúklingum með iktsýki.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru byggðar á klínískum rannsóknum (tafla 2). Aukaverkanirnar eru taldar upp hér fyrir neðan eftir líffæraflokkum og tíðni. Aukaverkanir eru skilgreindar með eftirfarandi hætti: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 2: Aukaverkanir

Tíðni ^a	Aukaverkun
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	
Algengar	Þvagfærasýking Sýking í efri hluta öndunarfæra
Sjaldgæfar	Ristill Lungnabólga Blóðsýking
<i>Blóð og eitlar</i>	
Algengar	Eitilfrumnafæð
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Sjaldgæfar	Kólesterólhækkun
<i>Taugakerfi</i>	
Algengar	Sundl
<i>Eyru og völundarhús</i>	
Sjaldgæfar	Svimi
<i>Meltingarfæri</i>	
Algengar	Ógleði
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
Sjaldgæfar	Hækkun kreatínínasa í blóði

a Tíðni byggð á samanburðarrannsókn við lyfleysu á tímabili fyrir inn grip (vika 12), samsafn upplýsinga úr FINCH 1 og 2, og DARWIN 1 og 2, hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu filgotinib 200 mg. Tíðni sem var greint frá í SELECTION rannsókninni hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu filgotinib 200 mg var almennt í samræmi við það sem tilkynnt var um í rannsóknnum á iktsýki

Breytingar á rannsóknarniðurstöðum

Kreatínín

Fram kom hækkun kreatíníns í sermi við meðferð með filgotinibi. Í viku 24 í 3. stigs rannsóknunum (FINCH 1, 2 og 3), var meðalhækkun (staðalfrávik, SD) frá grunngildi kreatíníns í sermi 0,07 (0,12) og 0,04 (0,11) mg/dl fyrir filgotinib 200 mg og 100 mg, í sömu röð. Meðalgildi kreatíníns héldust innan eðlilegra marka.

Lípíð

Meðferð með filgotinibi tengdist skammtaháðri hækkun heildarkólesteróls og magni HDL kólesteróls, á meðan magn LDL kólesteróls hækkaði lítillega. Hlutföll LDL/HDL voru almennt óbreytt. Breytingar á lípíðum komu fram innan fyrstu 12 vikna filgotinib meðferðar og héldust stöðug eftir það.

Fosfat í sermi

Fram kom almenn væg, skammvinn og skammtaháð lækkun á gildum fosfats í sermi meðan á meðferð með filgotinibi stóð og hún gekk til baka án þess að meðferðin væri stöðvuð. Í viku 24 í 3. stigs rannsóknunum (FINCH 1, 2 og 3) var tilkynnt um fosfatgildi í sermi lægri en 2,2 mg/dl (neðri eðlileg mörk) hjá 5,3% einstaklinga sem fengu filgotinib 200 mg og 3,8% einstaklinga sem fengu filgotinib 100 mg; ekki var tilkynnt um gildi lægri en 1,0 mg/dl.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem notuð voru sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) (FINCH 1 og FINCH 2) í 12 vikur var tilkynnt um fosfatgildi í sermi sem voru lægri en 2,2 mg/dl hjá 1,6% í hópnum sem fékk lyfleysu, 3,1% hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg og 2,4% hjá hópnum sem fékk 100 mg filgotinib.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Íktsýki

Í samanburðarrannsóknnum við lyfleysu þar sem notuð voru sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 og DARWIN 2), var tíðni sýkinga á 12 vikum hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg 18,1% samanborið við 13,3% hjá lyfleysuhópnum. Í FINCH 3 rannsókninni með samanburði við metótrexat (MTX) var tíðni sýkinga á 24 vikum hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg einlyfjameðferð og hópnum sem fékk filgotinib 200 mg ásamt MTX 25,2% og 23,1%, í sömu röð, samanborið við 24,5% hjá hópnum sem fékk MTX. Heildartíðni sýkinga aðlöguð fyrir útsetningu (EAIR) hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg í öllum sjö 2. stigs og 3. stigs klínísku rannsóknunum (2.267 sjúklingar) var 26,5 á hver 100 sjúklingaár útsetningar (PYE).

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem notuð voru sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD), var tíðni alvarlegra sýkinga á 12 vikum hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg 1,0% samanborið við 0,6% hjá lyfleysuhópnum. Í FINCH 3 rannsókninni með samanburði við metótrexat (MTX) var tíðni alvarlegra sýkinga á 24 vikum hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg einlyfjameðferð og hópnum sem fékk filgotinib 200 mg ásamt MTX 1,4% og 1,0%, í sömu röð, samanborið við 1,0% hjá hópnum sem fékk MTX. Heildartíðni alvarlegra sýkinga aðlöguð fyrir útsetningu (EAIR) hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg í öllum sjö 2. stigs og 3. stigs klínísku rannsóknunum (2.267 sjúklingar) var 1,7 á hver 100 sjúklingaár útsetningar. Algengasta alvarlega sýkingin var lungnabólga. Tíðni alvarlegra sýkinga aðlöguð fyrir útsetningu hélst stöðug við langvarandi útsetningu.

Í klínískum rannsóknnum á iktsýki var tíðni alvarlegra sýkinga hærri hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem notuð voru sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD), var tíðni aukaverkana tengdum smiti á 12 vikum fyrir filgotinib 200 mg samanborið við lyfleysu: sýking í efri hluta öndunarfæra (3,3% á móti 1,8%), þvagfærasýking (1,7% á móti 0,9%), lungnabólga (0,6% á móti 0,4%) og ristill (0,1% á móti 0,3%). Flest tilvik ristils fólu í sér einn húðgeira og voru ekki alvarleg. Heildartíðni sýkinga aðlöguð fyrir útsetningu (EAIR) fyrir ristil (herpes zoster) í öllum sjö 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknnum (2.267 og 1.647 sjúklingar samtals fyrir 200 mg og 100 mg, í sömu röð) var 1,6 á hver 100 sjúklingaár hjá 200 mg hópnum og 1,1 á hver 100 sjúklingaár hjá 100 mg hópnum.

Sáraristilbólga

Tegundir alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknnum á sáraristilbólgu voru almennt svipaðar og það sem greint var frá í klínískum rannsóknnum á iktsýki hjá meðferðarhópnum sem fengu filgotinib í einlyfjameðferð.

Í báðum innleiðslurannsóknunum með lyfleysu var tíðni alvarlegra sýkinga 0,6% hjá filgotinib 200 mg hópnum, 1,1% hjá filgotinib 100 mg hópnum og 1,1% hjá lyfleysuhópnum. Í viðhaldsrannsókninni með lyfleysu var tíðni alvarlegra sýkinga hjá filgotinib 200 mg hópnum 1%, samanborið við 0% hjá samsvarandi lyfleysuhópnum. Hjá filgotinib 100 mg hópnum í viðhaldsrannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 1,7%, samanborið við 2,2% hjá samsvarandi lyfleysuhópnum.

Tækifærissýkingar (fyrir utan berkla)

Í samanburðarrannsóknnum á iktsýki með lyfleysu þar sem notuð voru sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) voru engar tækifærissýkingar á 12 vikum hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg eða hjá lyfleysuhópnum. Í FINCH 3 rannsókninni með samanburði við metótrexat var tíðni tækifærissýkinga á 24 vikum 0, 0,2% og 0 hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg einlyfjameðferð, filgotinib 200 mg ásamt metótrexati og hópnum sem fékk metótrexat, í sömu röð. Heildartíðni tækifærissýkinga aðlöguð fyrir útsetningu (EAIR) hjá hópnum sem fékk filgotinib 200 mg í öllum sjö 2. stigs og 3. stigs klínísku rannsóknunum á iktsýki (2.267 sjúklingar) var 0,1 á hver 100 sjúklingaár útsetningar.

Ógleði

Ógleði var yfirleitt skammvinn og tilkynnt á fyrstu 24 vikum filgotinib meðferðar.

Kreatínkínasi

Skammtaháðar hækkanir á kreatínkínasa (CPK) komu fram á fyrstu 12 vikum filgotinib meðferðar og héldust stöðugar eftir það. Í viku 24 í 3. stigs rannsóknunum (FINCH 1, 2 og 3), var meðalhækkun (staðalfrávik, SD) frá grunngildi kreatínkínasa -16 (449), 61 (260) og 33 (80) ein./l fyrir lyfleysu, filgotinib 200 mg og 100 mg, í sömu röð.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem notuð voru sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) (FINCH 1 og FINCH 2) í 12 vikur, var greint frá hækkunum á kreatínkínasa $> 5 \times$ eðlileg efri mörk (ULN) hjá 0,5%, 0,3% og 0,3% sjúklinga í lyfleysu-, filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg hópunum, í sömu röð. Flestar hækkanir $> 5 \times$ ULN gerðu það ekki að verkum að hætta þurfti meðferð.

Reynsla úr langtíma framhaldsrannsóknum

Iktsýki

Í langtíma framhaldsrannsókninni DARWIN 3, fengu sjúklingar sem komu úr DARWIN 1 rannsókninni (N=497) filgotinib einu sinni á dag í að miðgildi 5,3 ár og sjúklingar sem komu úr DARWIN 2 rannsókninni (N=242) fengu filgotinib einu sinni á dag í að miðgildi 5,6 ár. Í langtíma framhaldsrannsókninni FINCH 4 fengu 1.530 sjúklingar filgotinib 200 mg einu sinni á dag og 1.199 sjúklingar fengu filgotinib 100 mg einu sinni á dag í að miðgildi 1,5 ár. Öryggissnið filgotinibs var svipað og það sem sást í 2. stigs og 3. stigs rannsóknunum.

Sáraristilbólga

Í langtíma framhaldsrannsókn (SELECTION LTE) hjá sjúklingum sem tóku þátt í SELECTION rannsókninni fengu sjúklingar filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) eða lyfleysu (N = 133) í að miðgildi 55, 36 og 32 vikur, í sömu röð. Öryggissnið filgotinibs var svipað og það sem sást í SELECTION innleiðslu- og viðhaldsrannsóknunum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Filgotinib hefur verið gefið í klínískum rannsóknum sem stakur skammtur einu sinni á dag sem nam allt að 450 mg án þess að skammtaháð eiturverkun kæmi fram. Aukaverkanir voru sambærilegar þeim sem sáust við lægri skammta og engar sérstakar eiturverkanir komu fram. Upplýsingar um lyfjahvörf eftir stakan 100 mg filgotinib skammt hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að u.þ.b. 50% af gefnum skammti skiljist út innan 24 klst. frá gjöf og 90% skammts skiljist út innan 72 klst. Við ofskömmtnun er ráðlagt að hafa eftirlit með sjúklingnum vegna teikna og einkenna um aukaverkanir. Meðferð við ofskömmtnun filgotinibs felur í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum auk athugunar á klínísku ástandi sjúklings. Ekki er vitað hvort hægt sé að fjarlægja filgotinib með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, JAK-hemlar, ATC-flokkur: L04AF04

Verkunarháttur

Filgotinib er afturkræfur hemill á JAK-ensím, sem keppir um bindiset við adenosíntrífosfat (ATP-competitive). JAK-ensím eru innanfrumu ensím sem miðla boðum sem stafa af víxlverkun cýtókína- og vaxtarþátta viðtaka sína í frumuhimnunni. JAK1 er mikilvægt við miðlun bólguboða af völdum cýtókína, JAK2 við miðlun boða við mergfrumu- og rauðkornamyndun og JAK3 gegnir mikilvægu hlutverki við að viðhalda stöðugu ástandi (homestasis) í ónæmiskefinu og við myndun eítílfrumna. Innan boðleiða sjá JAK-ensím um fosfórun og virkjun boðtengla og efnahvata umritunar (signal transducers and activators of transcription, (STAT)) og breyta þannig frumustarfsemi, m.a. genatjáningu. Filgotinib breytir þessum boðleiðum með því að hindra fosfórun og virkjun STAT-efna. Í lífefnafræðilegum prófunum hamlaði filgotinib einkum starfsemi JAK1 og sýnt var fram á > 5 falt-meiri virkni filgotinibs á JAK1 en JAK2, JAK3 og TYK2. Í prófunum í mannafrumum hamlaði filgotinib einkum boðmiðlun af völdum JAK1/JAK3 neðanvert við tvíþátta cýtókínviðtaka (heterodimeric) fyrir interleukín IL-2, IL-4 og IL-15, boðmiðlun af völdum JAK1/2 eftir bindingu IL-6 og boðmiðlun af völdum JAK1/TYK2 eftir bindingu interferóna af tegund I, frekar en eftir bindingu cýtókína við viðtaka sem miðla boðum fyrir tilstilli tveggja JAK2 sameinda eða JAK2/TYK2. GS-829845, helsta umbrotsefni filgotinibs, var u.þ.b. 10-falt minna virkt heldur en filgotinib í *in vitro* prófunum, en sýndi svipaðan forgang varðandi hömlun á virkni. Í *in vivo* rottulíkani stöfuðu heildarlyfhrifin einkum af umbrotsefninu.

Lyfhrif

Hömlun á STAT1 fosfórun af völdum IL-6

Gjöf filgotinibs olli skammtaháðri hömlun á fosfórun STAT1 sem var örvuð af IL-6 í heilblóði úr heilbrigðum einstaklingum. Gjöf filgotinibs hafði ekki áhrif á JAK2-tengda fosfórun STAT5 sem var örvuð af GM-CSF.

Ónæmisglóbúlín

Í FINCH 1, 2 og 3 rannsóknunum voru miðgildi og fjórðungaspönn fyrir IgG, IgM og IgA gildi í sermi að mestu áfram innan eðlilegra viðmiðunarmarka á 24 vikum meðferðar með filgotinibi hjá sjúklingum með iktsýki og á 58 vikum meðferðar hjá sjúklingum með sáraristilbólgu.

Áhrif á blóðgildi

Í FINCH 1, 2 og 3 rannsóknunum hjá sjúklingum með iktsýki tengdist meðferð með filgotinibi lítilli, tímabundinn hækkun á meðalgildi ALC sem hélst innan eðlilegra viðmiðunarmarka og fór smám saman aftur í eða nálægt grunngildum með áframhaldandi meðferð eftir viku 12. Í FINCH 1, 2 og 3 rannsóknunum hélst miðgildi blóðgildis stöðugt innan eðlilegra marka á 24 vikum meðferðar með filgotinibi. Lítilsháttar lækkun á miðgildi blóðflagnafjölda kom fram á fyrstu 4 vikum meðferðar með filgotinibi og hélst stöðugur eftir það í 24 vikur. Miðgildi blóðflagnafjölda hélst innan eðlilegra marka.

Í SELECTION rannsókninni á sjúklingum með sáraristilbólgu hélst miðgildi blóðgildis stöðugt á 58 vikum meðferðar með filgotinibi.

C-hvarfgjarnt prótein

Lækkun á C-hvarfgjörnu próteini (CRP) í sermi kom þegar fram 2 vikum eftir upphaf meðferðar með filgotinibi og hélst í 24 vikur meðferðar hjá sjúklingum með iktsýki og í 58 vikur meðferðar hjá sjúklingum með sáraristilbólgu.

Verkun og öryggi

Iktsýki

Verkun og öryggi filgotinibs einu sinni á dag var metið í þremur 3. stigs rannsóknum (FINCH 1, 2 og 3). Þetta voru slembivaldar, tvíblindar, fjölsetra rannsóknir hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega iktsýki greinda samkvæmt viðmiðum American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010.

FINCH 1 var 52-vikna rannsókn hjá 1.755 sjúklingum með iktsýki sem höfðu ekki fullnægjandi svörun við metótrexati. Sjúklingar fengu filgotinib 200 mg einu sinni á dag, filgotinib 100 mg einu sinni á dag, adalimumab á 2 vikna fresti eða lyfleysu, allt til viðbótar við stöðuga gjöf metótrexats. Í viku 24 voru sjúklingar sem fengu lyfleysu slembivaldir á ný til að fá filgotinib 100 mg eða 200 mg einu sinni á dag til loka viku 52. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 12.

FINCH 2 var 24-vikna rannsókn hjá 448 sjúklingum með iktsýki sem höfðu ekki fullnægjandi svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD). Sjúklingar sem fengu filgotinib 200 mg einu sinni á dag, filgotinib 100 mg einu sinni á dag eða lyfleysu, allt til viðbótar við samfellda stöðuga gjöf hefðbundinna tilbúinna (synthetic) sjúkdómstemprandi gigtarlyfja (DMARD) (hefðbundin tilbúin sjúkdómstemprandi gigtarlyf (csDMARD): metótrexat (MTX), hýdróxýklórokin, súlfasalazín eða leflunomíð). Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 12.

FINCH 3 var 52-vikna rannsókn hjá 1.249 sjúklingum með iktsýki sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metótrexati. Sjúklingar fengu filgotinib 200 mg einu sinni á dag ásamt MTX einu sinni í viku, filgotinib 100 mg einu sinni á dag ásamt MTX einu sinni í viku, filgotinib 200 mg (einlyfjameðferð) einu sinni á dag eða MTX (einlyfjameðferð) einu sinni í viku. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 24.

Klínísk svörun

Hærra svörunarhlutfall miðað við lyfleysu eða MTX kom í ljós í viku 2 fyrir ACR20 og svörun hélst út viku 52.

Meðferð með filgotinib 200 mg skilaði bata í öllum einstökum ACR þáttum, þar með talið aumum og bólgnum liðum, heildarmati sjúklings og læknis, mati samkvæmt mælikvarða um heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)), mati á verkjum og CRP næmismælingum, samanborið við lyfleysu eða MTX. Í tveimur af 3. stigs rannsóknunum (FINCH 1 og FINCH 2) var samanburðurinn (á móti lyfleysu) gerður til viðbótar við MTX eða csDMARD (sjá hér fyrir ofan).

Lítill sjúkdómsvirkni og sjúkdómshlé

Í öllum 3. stigs rannsóknunum var marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með filgotinib 200 mg ásamt MTX eða öðrum csDMARD sem náði lítilli sjúkdómsvirkni og sjúkdómshléi (DAS28-CRP $\leq 3,2$ og DAS28-CRP $< 2,6$) í viku 12 og 24 samanborið við lyfleysu eða MTX. Filgotinib 200 mg var ekki lakara en adalimumab í viku 12 fyrir DAS28-CRP $\leq 3,2$ í FINCH 1 (tafla 3).

Tafla 3: Klínísk svörun í viku 12, 24 og 52 í FINCH 1, 2 og 3

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ekki áður fengið MTX			
Meðferð	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
Vika											
ACR20 (hlutfall sjúklinga)											
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 (hlutfall sjúklinga)											
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

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ekki áður fengið MTX			
Meðferð	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
ACR70 (hlutfall sjúklinga)											
12	26 ^{†††¶¶¶}	19 ^{†††}	14	7	22 ^{†††}	14 [†]	7	33 ^{†††}	27 ^{†††}	29 ^{†††}	13
24	36 ^{†††¶}	30 ^{†††}	30	15	32 ^{†††}	20 ^{††}	8	44 ^{†††}	40 ^{†††}	40 ^{†††}	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48 ^{†††}	40 ^{††}	45 ^{†††}	30
DAS28-CRP ≤ 3,2 (hlutfall sjúklinga)											
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 (hlutfall sjúklinga)											
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, breyting frá grunngildi (meðaltal)											
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: líffræðilegt DMARD; csDMARD: hefðbundið tilbúið DMARD; DMARD: sjúkdómstemplandi gigtarlyf; FIL: filgotinib; IR: ófullnægjandi svörun; mono: einlyfjameðferð; MTX: metótrexat; PBO: lyfleysa.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 á móti lyfleysu (á móti MTX fyrir FINCH 3) (tölfræðilega marktækur munur aðlagð fyrir margfaldan samanburð).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 á móti lyfleysu (á móti MTX fyrir FINCH 3) (p-nafngildi).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 á móti adalimumabi fyrir FINCH 1 (jafngildisprófun, tölfræðilega marktækur munur aðlagð fyrir margfaldan samanburð) (greint fyrir DAS28-CRP ≤ 3,2 og < 2,6 paraðan samanburð eingöngu).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 á móti adalimumabi fyrir FINCH 1 (jafngildisprófun, lágmarks p-gildi) (greint fyrir DAS28-CRP ≤ 3,2 og < 2,6 paraðan samanburð eingöngu).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 á móti adalimumabi fyrir FINCH 1 (prófun á hvort sé betra, lágmarks p-gildi) (greint fyrir ACR20/50/70, og DAS28-CRP ≤ 3,2 og < 2,6 paraðan samanburð eingöngu).

Athugið: Samanburður fór fram við stöðugt MTX (FINCH 1) eða csDMARD(s) (FINCH 2).

Svörun á röntgenmynd

Hömlun á framgangi liðskemmda var metin með aðlöguðu heildar Sharp skori (mTSS) og þáttum þess, úrátuskori og þrengingarskori liðbils, í viku 24 og 52 í FINCH 1 og FINCH 3.

Hjá sjúklingum sem höfðu ekki nægilega svörun við metótrexati olli meðferð með filgotinibi ásamt metótrexati tölfræðilega marktækri hömlun á framgangi liðskemmda samanborið við lyfleysu ásamt metótrexati í viku 24 (tafla 4). Greiningar á skorum fyrir úrátu og liðbilsþrengingu voru í samræmi við skorin í heild.

Tafla 4: Svörun á röntgenmynd í viku 24 og 52 í FINCH 1 og 3

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Ekki áður fengið MTX			
Meðferð	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
Vika								
Aðlagð heildar Sharp skor (mTSS), meðal (SD) breyting frá grunnildi								
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)
Hlutfall sjúklinga með engan framgang skv. röntgenmynd a								
24	88% ^{**}	86%	86%	81%	81% [†]	77%	83% [†]	72%
52	88%	81%	82%	–	81% ^{††}	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: ófullnægjandi svörun; mono: einlyfjameðferð; MTX: metótrexat; PBO: lyfleysa.

a Enginn framgangur skilgreindur sem breyting á mTSS ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 á móti lyfleysu (tölfræðilega marktækur munur aðlagð fyrir margfaldan samanburð).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 á móti lyfleysu (á móti MTX fyrir FINCH 3) (p-nafngildi).

Niðurstöður miðað við líkamsfærni og heilsufar

Meðferð með filgotinib 200 mg olli marktækt bættri líkamsfærni, mælt með breytingu frá grunnlínu á mælikvarða HAQ-DI (Tafla 5).

Tafla 5: Meðalbreyting frá grunnildi á mælikvarða á heilsufar og fötlun (HAQ-DI) í viku 12, 24 og 52 í FINCH 1, 2 og 3

	Meðalbreyting frá grunnlínu										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ekki áður fengið MTX			
Meðferð	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD			+ MTX	+ MTX	mono	
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Vika											
Mælikvarði á heilsufar og fötlun (HAQ-DI)											
Grunnlínuskor	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: líffræðilegt DMARD; csDMARD: hefðbundið tilbúið DMARD; DMARD: sjúkdómstemplandi gigtarlyf; FIL: filgotinib; IR: ófullnægjandi svörun; mono: einlyfjameðferð; MTX: metótrexat; PBO: lyfleysa.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 á móti lyfleysu (tölfræðilega marktækur munur aðlagð fyrir margfaldan samanburð).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 á móti lyfleysu (á móti MTX fyrir FINCH 3) (p-nafngildi).

Heilsufarslegar niðurstöður voru metnar með stuttri könnun um heilsufar (Short Form health survey (SF-36)). Sjúklingar sem fengu meðferð með filgotinib 200 mg ásamt MTX eða öðrum csDMARD sýndu tölulega meiri bata frá grunnlínu í skori fyrir líkamlega þætti í SF-36 sem og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-Fatigue) í viku 12 og 24 samanborið við lyfleysu ásamt MTX/csDMARD eða MTX.

Verkun til lengri tíma

DARWIN 3 var langtíma opin framhaldsrannsókn hjá sjúklingum sem höfðu tekið þátt í annarri af upphafsrannsóknunum DARWIN 1 eða DARWIN 2 (filgotinib samanborið við lyfleysu, með eða án metótrexats) og sem myndu hafa ávinning af áframhaldandi meðferð með filgotinibi að mati rannsakanda. Samtals tóku 739 sjúklingar þátt í rannsókninni. Meðaltímalengd eftirfylgni var 5,4 ár og að hámarki 8 ár. Greint var frá samhliða notkun metótrexats hvenær sem er meðan á DARWIN 3 rannsókninni stóð hjá 70% einstaklinga.

Í viku 396 var ACR20/50/70 svörun 87,3%/65,4%/47,8% hjá sjúklingum sem fengu áfram filgotinib með eða án metótrexats (N=228/739). DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ tíðni lítillar sjúkdómsvirkni og DAS28 (CRP) $< 2,6$ tíðni klínísks sjúkdómshlés var 75,5% og 62,8% í viku 396 hjá sjúklingum sem fengu áfram filgotinib með eða án metótrexats (N=196/739).

Sáraristilbólga

Verkun og öryggi filgotinibs einu sinni á dag var metið í 2b. stigs og 3. stigs slembivalinni, tvíblindri, rannsókn með samanburði við lyfleysu (SELECTION) hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega virka sáraristilbólgu (Mayo Clinic skor 6 til 12; undirskor ristilspeglunar ≥ 2 ; undirskor blæðingar úr endaparmi ≥ 1 ; undirskor tíðni hægða ≥ 1 ; og undirskor heildarmats rannsakanda ≥ 2). Í SELECTION rannsókninni voru tvær innleiðslurannsóknir (UC-1 og UC-2) sem fylgt var eftir með rannsókn á viðhaldsmeðferð (UC-3), með samtals 58 vikna meðferðartíma. Sjúklingar máttu nota stöðuga skammta af samhliða meðferðum við sáraristilbólgu, þ.m.t. amínósalicýlat til inntöku, barkstera til inntöku (skammtur sem jafngildir allt að 30 mg/dag af prednisóni) og ónæmistemprandi lyf (azatíoprín, 6-MP eða metótrexat).

UC-1 var 11-vikna rannsókn á innleiðslumeðferð hjá 659 sjúklingum með sáraristilbólgu sem höfðu ekki áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi og sýnt ófullnægjandi svörun við, höfðu misst svörun við eða fengið óþol fyrir barksterum eða ónæmistemprandi lyfjum. Sjúklingar fengu filgotinib 200 mg einu sinni á dag (N = 245), filgotinib 100 mg einu sinni á dag (N = 277) eða lyfleysu (N = 137). Í upphafi voru 56% sjúklinga með undirskor ristilspeglunar 3; 24% fengu eingöngu barkstera til inntöku, 23% eingöngu ónæmistemprandi lyf, 7% barkstera og ónæmistemprandi lyf og 47% hvorki barkstera né ónæmistemprandi lyf.

UC-2 var 11-vikna rannsókn á innleiðslumeðferð hjá 689 sjúklingum með sáraristilbólgu sem höfðu áður fengið líffræðileg lyf og sýnt ófullnægjandi svörun við, höfðu misst svörun við eða fengið óþol fyrir TNF-hemli (tumour necrosis factor (TNF) blocker) eða vedolizúmabi. Sjúklingar fengu filgotinib 200 mg einu sinni á dag (N = 262), filgotinib 100 mg einu sinni á dag (N = 285) eða lyfleysu (N = 142). Í upphafi voru 78% sjúklinga með undirskor ristilspeglunar 3; 85% höfðu engan árangur af a.m.k. einni fyrri meðferð með TNF-hemli, 52% höfðu engan árangur af vedolizúmabi og 43% höfðu engan árangur af a.m.k. einni fyrri meðferð með TNF-hemli og vedolizúmabi; 36% fengu eingöngu barkstera til inntöku, 13% eingöngu ónæmistemprandi lyf, 10% barkstera og ónæmistemprandi lyf og 41% hvorki barkstera né ónæmistemprandi lyf.

Aðalendapunktur fyrir UC-1 og UC-2 var hlutfall sjúklinga sem náði klínískum bata í viku 10. Klínískur bati var skilgreindur sem MCS undirskor ristilspeglunar 0 eða 1 (undirskor ristilspeglunar 0 skilgreint sem eðlilegur eða óvirkur sjúkdómur og undirskor 1 skilgreint sem roði, minna æðamagn og enginn molnanleiki), undirskor blæðingar úr endaparmi 0 (engin blæðing úr endaparmi) og a.m.k. eins punkts lækkun undirskors tíðni hægða frá upphafi til að ná 0 eða 1. Lykilaukaendapunktur verkunar voru meðal annars bati skv. MCS, bati skv. ristilspeglun og vefjafræðilegur bati í viku 10.

UC-3 var 47-vikna rannsókn á viðhaldsmeðferð hjá 558 sjúklingum með sáraristilbólgu sem höfðu náð klínískri svörun eða bata í viku 10 með filgotinibi í rannsókn UC-1 (N = 320) eða rannsókn UC-2 (N = 238). Klínísk svörun var skilgreind sem lækkun skv. MCS um ≥ 3 punkta og $\geq 30\%$ lækkun frá upphafi, ásamt lækkun undirskors blæðingar úr endaparmi um ≥ 1 punkt eða heildarundirskor blæðingar úr endaparmi 0 eða 1. Sjúklingar voru slembivaldir í viku 11 til að fá innleiðsluskammt með filgotinibi eða lyfleysu til og með viku 58. Líkt og í rannsóknnum UC-1 og UC-2 máttu sjúklingar nota stöðuga skammta af amínósalicýlati til inntöku eða ónæmistemprandi lyfjum; hins vegar þurfti að minnka smám saman

barkstera þremur vikum eftir að þátttaka í rannsókninni hófst. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði klínískum bata í viku 58. Lykilaukaendapunktur verkunar voru bati skv. MCS, viðvarandi klínískur bati, klínískur bati í 6 mánuði án barkstera, bati skv. ristilspeglun og vefjafræðilegur bati í viku 58.

Klínískar niðurstöður

Í bæði UC-1 og UC-2 rannsóknunum náði marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu filgotinib 200 mg klínískum bata í viku 10 samanborið við lyfleysu (tafla 6). Marktækt herra hlutfall sjúklinga sem hafði ekki áður fengið líffræðilegt lyf (UC-1) sem fékk filgotinib 200 mg náði bata skv. MCS, bata skv. ristilspeglun og vefjafræðilegum bata í viku 10 samanborið við lyfleysu (tafla 6).

Verkun hjá filgotinib 100 mg hópnun samanborið við lyfleysu var ekki tölfræðilega marktæk í viku 10 í bæði UC-1 og UC-2 rannsókn.

Tafla 6: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 10 í rannsóknum á innleiðslumeðferð UC-1 og UC-2

Endapunktur n (%)	UC-1 Ekki áður fengið líffræðilegt lyf N = 659			UC-2 Áður fengið líffræðilegt lyf ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Lyfleysa N = 137	Meðferðarmunur og 95% CI	FIL 200 mg N = 262	Lyfleysa N = 142	Meðferðarmunur og 95% CI
Klínískur bati ^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
Svara hvorki TNF-hemlum né vedolizúmabi ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Bati skv. MCS ^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%)
Bati skv. ristilspeglun ^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%)
Vefjafræðilegur bati ^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: öryggisbil; FIL: filgotinib; MCS: skor skv. Mayo Clinic.

- a Áður fengið líffræðilegt lyf = Sjúklingar sem hafa áður sýnt ófullnægjandi svörun við, hafa misst svörun við, eða fengið óþol fyrir TNF-hemli eða vedolizúmabi.
- b Aðalendapunktur. Klínískur bati var skilgreindur sem MCS undirskor ristilspeglunar 0 eða 1 (undirskor ristilspeglunar 0 skilgreint sem eðlilegur eða óvirkur sjúkdómur og undirskor 1 skilgreint sem roði, minna æðamagn og enginn molnanleiki), undirskor blæðingar úr endaparmi 0 (engin blæðing úr endaparmi) og a.m.k. eins punkts lækun tíðni hægða frá upphafi til að ná 0 eða 1.
- c Greining á undirhópi byggð á sjúklingum sem höfðu áður ekki haft árangur af meðferð með bæði TNF-hemli og vedolizúmabi.
- d Bati skv. MCS var skilgreindur sem MCS ≤ 2 og ekkert undirskor > 1.
- e Bati skv. ristilspeglun var skilgreindur sem MCS undirskor ristilspeglunar 0.
- f Vefjafræðilegur bati var metinn með því að nota Geboes vefjafræðiskor skilgreind þannig að stig 0 er ≤ 0,3, stig 1 er ≤ 1,1, stig 2a er ≤ 2A.3, stig 2b er 2B.0, stig 3 er 3,0, stig 4 er 4,0 og stig 5 er 5,0.

Hlutfall sjúklinga í rannsóknum UC-1 og UC-2 sem náði klínískri svörun var 66,5% og 53,1%, í sömu röð, fyrir sjúklinga sem fengu filgotinib 200 mg samanborið við 46,7% og 17,6%, í sömu röð, fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 10.

Í rannsókn á viðhaldsmeðferð (UC-3) náði marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu filgotinib 200 mg eða filgotinib 100 mg klínískum bata í viku 58 samanborið við lyfleysu. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískum bata kemur fram í töflu 7. Marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu filgotinib 200 mg náði

bata skv. MCS, viðvarandi klínískum bata, klínískum bata í 6 mánuði án barkstera, bata skv. ristilspeglun og vefjafræðilegum bata í viku 58 samanborið við lyfleysu.

Lykilaukaniðurstöður verkunar fyrir meðferð með filgotinib 100 mg samanborið við lyfleysu voru ekki tölfræðilega marktækar í viku 58.

Tafla 7: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunkti verkunar í viku 58 í rannsókn á viðhaldsmeðferð UC-3

Endapunktur n (%)	Innleiðslumeðferð FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Lyfleysa N = 98	Meðferðarmunur og 95% CI
Klínískur bati ^{a b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%; 35,9%) p < 0,0001
Ekki áður fengið líffræðilegt lyf	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Áður fengið líffræðilegt lyf	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Bati skv. MCS ^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%; 35,0%) p < 0,0001
Viðvarandi klínískur bati ^{d b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%; 20,6%) p = 0,0024
Ekki áður fengið líffræðilegt lyf	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Áður fengið líffræðilegt lyf	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
Klínískur bati í 6 mánuði án barkstera ^{e b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%; 33,9%) p = 0,0055
Ekki áður fengið líffræðilegt lyf	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Áður fengið líffræðilegt lyf	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Bati skv. ristilspeglun ^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%; 17,1%) p = 0,0157
Vefjafræðilegur bati ^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%; 35,2%) p < 0,0001

CI: öryggisbil; FIL: filgotinib; MCS: skor skv. Mayo Clinic.

- a Aðalendapunktur. Klínískur bati var skilgreindur sem MCS undirskor ristilspeglunar 0 eða 1 (undirskor ristilspeglunar 0 skilgreint sem eðlilegur eða óvirkur sjúkdómur og undirskor 1 skilgreint sem roði, minna æðamagn og enginn molnanleiki), undirskor blæðingar úr endaparmi 0 (engin blæðing úr endaparmi) og a.m.k. eins punkts lækkun tíðni hægða frá upphafi til að ná 0 eða 1.
- b Greining á undirhópi byggð á þátttöku sjúklinga í UC-1 rannsókninni (ekki áður fengið líffræðilegt lyf) eða UC-2 rannsókninni (áður fengið líffræðilegt lyf; TNF-hemil og/eða vedolizumab).
- c Bati skv. MCS var skilgreindur sem MCS ≤ 2 og ekkert undirskor > 1.
- d Viðvarandi klínískur bati var skilgreindur sem klínískur bati bæði í viku 10 og viku 58.
- e Klínískur bati í 6 mánuði án barkstera var skilgreindur sem klínískur bati í viku 58 hjá sjúklingum sem fengu barkstera í upphafi UC-3 rannsóknarinnar og sem fengu ekki barkstera í a.m.k. 6 mánuði fyrir viku 58.
- f Bati skv. ristilspeglun var skilgreindur sem MCS undirskor ristilspeglunar 0.
- g Vefjafræðilegur bati var metinn með því að nota Geboes vefjafræðiskor skilgreind þannig að stig 0 er ≤ 0,3, stig 1 er ≤ 1,1, stig 2a er ≤ 2A.3, stig 2b er 2B.0, stig 3 er 3.0, stig 4 er 4.0 og stig 5 er 5.0.

Svörun skv. ristilspeglun

Svörun skv. ristilspeglun var skilgreind sem undirskor ristilspeglunar 0 eða 1. Hlutfall sjúklinga í rannsókn UC-1 og UC-2 sem náði svörun skv. ristilspeglun var 33,9% og 17,2%, í sömu röð, hjá sjúklingum sem

fengu filgotinib 200 mg samanborið við 20,4% og 7,7%, í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, í viku 10. Í rannsókn UC-3 náðu 40,7% sjúklinga sem fengu filgotinib 200 mg á móti 15,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu svörun skv. ristilspeglun í viku 58.

Heilsutengd lífsgæði (HRQoL)

Sjúklingar sem fengu filgotinib 200 mg tilkynntu um hækkun (framfarir) samtölu allra fjögurra einkunnapáttanna á spurningalista um þarmabólgu sjúkdóm (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ([IBDQ] einkenni tengd þörnum, almenn virkni, andleg virkni og félagsleg virkni) í viku 10 í UC-1 og UC-2 rannsóknunum og í viku 58 í UC-3 rannsókninni.

Langtíma framhaldsrannsókn

Sjúklingar sem náðu enn ekki klínískri svörun eða bata í viku 10 í UC-1 eða UC-2 rannsóknunum áttu möguleika á að fá opna meðferð með filgotinib 200 mg í SELECTION LTE rannsókninni. Eftir 12 vikna viðbótarmeðferð með filgotinib 200 mg í SELECTION LTE rannsókninni var hlutfall sjúklinga úr UC-1 og UC-2 rannsóknunum sem náði MCS bata að hluta 17,1% (12/70) og 16,7% (15/90), í sömu röð og MCS svörun að hluta náðist hjá 65,7% (46/70) og 62,2% (56/90), í sömu röð. MCS bati að hluta var skilgreindur sem MCS ≤ 1 að hluta og MCS svörun að hluta var skilgreind sem lækkun um ≥ 2 á MCS að hluta og að minnsta kosti 30% lækkun frá upphafsskori í innleiðslu, ásamt lækkun um ≥ 1 á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi eða heildarundirskor 0 eða 1 fyrir blæðingu úr endaparmi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á filgotinibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnri sjálfvakinni liðagigt (þ.m.t. iktsýki, hryggigt, sóraliðagigt og sjálfvakinni barnaliðagigt) og við sáraristilbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogaðist filgotinib hratt og miðgildi hámarksþéttni í plasma kom fram 2 til 3 klst. eftir endurtekna skammta; miðgildi hámarksþéttni í plasma fyrir aðalumbrotsefni þess GS-829845 kom fram 5 klst. eftir endurtekna skammta. Útsetning fyrir filgotinibi og GS-829845 (AUC) og C_{max} var svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með iktsýki og sáraristilbólgu. Útsetning fyrir filgotinibi og GS-829845 (AUC) og C_{max} er skammtaháð fyrir skammta á meðferðarbilinu. Þéttni filgotinibs við jafnvægi næst á 2-3 dögum eftir inntöku einu sinni á dag. Þéttni GS-829845 við jafnvægi næst á 4 dögum með u.þ.b. 2-faldri uppsöfnun eftir inntöku filgotinibs einu sinni á dag.

Enginn klínískt marktækur munur á útsetningu kom fram þegar filgotinib var gefið með fituríkri eða fitusnauðri máltíð samanborið við fastandi. Gefa má filgotinib með eða án matar.

Útsetning fyrir filgotinibi við jafnvægi og GS-829845 við gjöf endurtekinna skammta koma fram í töflu 8.

Tafla 8: Lyfjahvarfafraeðilegar breytur fyrir filgotinib og GS-829845 eftir gjöf endurtekinna skammta af filgotinib 200 mg til inntöku með eða án matar hjá sjúklingahópum

Breyta Meðaltal (%CV)	Iktsýki ^a		Sáraristilbólga ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C _{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg·klst./ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: breytileikastuðull.

- a Úr ítarlegum lyfjahvarfagreiningum í rannsóknum FINCH 1, FINCH 2 og FINCH 3 hjá sjúklingum með iktsýki sem fá 200 mg af filgotinibi einu sinni á dag.
- b Úr ítarlegum lyfjahvarfagreiningum í rannsókn SELECTION hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fá 200 mg af filgotinibi einu sinni á dag.
- c N=37
- d N=33
- e N=13
- f N=12
- g N=11

Dreifing

Binding filgotinibs og GS-829845 við plasmaprótein í mönnum er lítil (55 – 59% og 39 – 44% binding, í sömu röð). Hlutfall blóð-til-plasma fyrir filgotinib var á bilinu 0,85 til 1,1 sem bendir ekki til þess að filgotinib og GS-829845 dreifist frekar í blóðfrumur. Filgotinib og GS-829845 eru hvarfefni P-gp ferju.

Umbrot

Filgotinib umbrotnar að miklu leyti og u.þ.b. 9,4% og 4,5% af skammti til inntöku skilst út sem óbreytt filgotinib í þvagi og hægðum, í sömu röð. Filgotinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CES2 og í minna mæli fyrir tilstilli CES1. Bæði CES2 og CES1 mynda GS-829845, sem er virkt umbrotsefni í blóðrás og er u.þ.b. 10-falt minna öflugt en móðurefnið. Í klínískri lyfjafraeðilegri rannsókn voru filgotinib og GS-829845 meirihluti geislavirkni í plasma (2,9% og 92%, í sömu röð). Ekki var hægt að bera kennsl á nein önnur mikilvæg umbrotsefni.

Þar sem bæði filgotinib og GS-829845 stuðla að verkun, var útsetning þeirra sameinuð í eina breytu, AUC_{eff}. AUC_{eff} er summan af AUC fyrir filgotinib og GS-829845, leiðrétt fyrir sameindamassa þeirra og virkni.

Brotthvarf

Brotthvarf u.þ.b. 87% af gefnum skammti var með þvagi sem filgotinib og umbrotsefni þess, en brotthvarf um 15% af skammtinum var með hægðum. GS-829845 var u.þ.b. 54% og 8,9% af skammtinum sem fannst í þvagi og hægðum, í sömu röð. Meðal helmingunartími filgotinibs og GS-829845 var u.þ.b. 7 og 19 klst., í sömu röð.

Sérstakir hópar

Þyngd, kyn, kynþáttur og aldur

Líkamsþyngd, kyn, kynþáttur og aldur höfðu engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf (AUC) filgotinibs eða GS-829845.

Aldraðir

Engin klínískt mikilvægur munur var á meðalútsetningu filgotinibs og GS-829845 (AUC og C_{max}) hjá öldruðum ≥ 65 ára miðað við fullorðna < 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf filgotinibs og GS-829845 voru óbreytt hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl 60 til < 90 ml/mín.). Hækkun á útsetningu (AUC) fyrir filgotinibi, GS-829845 og sameinaðri AUC_{eff} (≤ 2 -falt) kom fram hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30 til < 60 ml/mín.). Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 15 til < 30 ml/mín.) var útsetning fyrir filgotinibi (AUC) hækkuð 2,2-falt og útsetning fyrir GS-829845 hækkaði umtalsvert eða 3,5-falt, sem leiddi til 3-faldrar hækkunar á AUC_{eff}. Lyfjahlvörf filgotinibs hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCl < 15 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á útsetningu (AUC) filgotinibs og GS-829845 hvoru um sig eða samsettri útsetningu þeirra (AUC_{eff}), hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B). Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C).

Áhrif filgotinibs á önnur lyf

Hugsanlegar milliverkanir milli filgotinibs og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 9 hér fyrir neðan (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“ og engin breyting sem „↔“; mörk engra áhrifa (no effect boundaries) eru 70 – 143% nema annað sé gefið til kynna).

Tafla 9: Rannsóknir á milliverkunum við filgotinib¹

Lyf eftir lækningaflokki/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C _{max}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með filgotinibi
SÝKLALYF		
Lyf gegn mýkóbakteríum		
Rifampisín (600 mg einu sinni á dag) ² (Virgjun P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C _{max} : ↓ 19% AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33%	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
Sveppalyf		
Ítrakónazól (200 mg stakur skammtur) ³ (Virgjun P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21%	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
SÝRUBINDANDI LYF		
Famótíðín (40 mg tvisvar á dag) ² (Hækkar sýrustig í maga)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.

Lyf eftir lækningaflokki/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með filgotinibi
Ómeprazol (40 mg einu sinni á dag) ² (Hækkar sýrustig í maga)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Atorvastatín (40 mg stakur skammtur) ⁴ (Hömlun á CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hýdroxý-atorvastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
Pravastatín (40 mg stakur skammtur) ⁴ (Hömlun á OATP)	Pravastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
Rosuvastatín (10 mg stakur skammtur) ⁴ (Hömlun á OATP og BCRP)	Rosuvastatín: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
SYKURSÝKILYF TIL INNTÖKU		
Metformín (850 mg stakur skammtur) ⁴ (Hömlun á OCT2, MATE1 og MATE-2K)	Metformín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
GETNAÐARVARNIR TIL INNTÖKU		
Etínýl estradíól (0,03 mg stakur skammtur)/levónorgestrel (0,15 mg stakur skammtur) ⁴	Etínýl estradíól: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levónorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.
SLÆVANDI LYF/SVEFNLYF		
Mídazólám (2 mg stakur skammtur) ^{4,5} (Hömlun á CYP3A4)	Mídazólám: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'-OH-mídazólám: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ekki er þörf á að aðlaga skammta við samhliða lyfjagjöf.

GS-829845: aðalumbrotsefni filgotinibs.

1 Allar rannsóknir á milliverkunum sem gerðar voru hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

2 Rannsókn gerð með stökum 200 mg skammti af filgotinibi.

3 Rannsókn gerð með stökum 100 mg skammti af filgotinibi.

4 Rannsókn gerð með 200 mg af filgotinibi einu sinni á dag.

5 Jafngildismörk eru 80 – 125% fyrir mídazólám og 1'-OH-mídazólám.

6 Þar sem bæði filgotinib og GS-829845 stuðla að verkun, var útsetning þeirra sameinuð í eina breytu, AUC_{eff}. AUC_{eff} er samsett AUC fyrir filgotinib og GS-829845, aðlagð fyrir sameindamassa þeirra og virkni.

Hugsanleg áhrif filgotinibs á önnur lyf

In vitro gögn gefa til kynna að filgotinib og GS-829845 hamli ekki virkni eftirfarandi: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni. Ekki er vitað hvort filgotinib geti örvað umbrot sem miðlað er af CYP2B6 símynduðum andróstan viðtaka (CAR) *in vivo*. Ekki er hægt að draga neina ályktun af *in vitro* gögnum hvað varðar hæfni filgotinibs til að örva eða hamla CYP1A2. *In vivo* gögn sýndu enga hömlun eða örvun umbrota sem miðlað er af CYP3A4.

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að filgotinib og GS-829845 séu ekki hemlar á P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 eða OAT4 við klínískt mikilvæga þéttni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif filgotinibs voru metin í 6 mánaða rasH2 rannsókn á erfðabreyttum músum og í 2 ára rannsókn á rottum. Filgotinib var ekki krabbameinsvaldandi í músum við allt að 150 mg/kg/dag, sem samsvarar u.þ.b. 25 faldri útsetningu hjá mönnum við 100 mg skammta einu sinni á dag og 12 faldri útsetningu hjá mönnum við 200 mg skammta einu sinni á dag. Í 2 ára rannsókninni á rottum olli meðferð með filgotinibi hækkaðri tíðni og minnkaðri töf á góðkynja Leydig frumuæxlum við hæstu skammta sem námu 45 mg/kg/dag (útsetning u.þ.b. 4,2 sinnum útsetning hjá mönnum við 200 mg skammta einu sinni á dag); klínískt mikilvægi þess er lítið.

Filgotinib var ekki stökkbreytandi eða litningasundrandi í prófun á víxluðum stökkbreytingum (reverse mutation assay) með bakteríum *in vitro*, prófun á litningabreytingum *in vitro* og smákjarnaprófun í rottum *in vivo*.

Aukaverkanirnar hrörnun/drep í glerungsfrumum framtanna hjá rottum við útsetningu sem var 21- til 28-föld klínísk útsetning eftir 200 mg skammt af filgotinibi, með útsetningarmörk við engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) sem voru á bilinu 3,5- til 8-föld. Mikilvægi þessara niðurstaðna er varða tennur er talið lítið fyrir menn þar sem andstætt við fullorðna sjúklinga, þá eru eru glerungsfrumur hjá rottum til staðar fram á fullorðinsár til að styðja við stöðugan vöxt framtanna.

Skert sæðismyndun og vefjameinafræðileg áhrif á æxlunarfæri karldýra (í eistum og lyppu) komu fram með filgotinibi hjá rottum og hundum. Við mörk NOAEL í hundum (næmasta dýrategundin) eru mörk útsetningar 2,7-föld við 200 mg skammtinn einu sinni á dag hjá mönnum. Alvarleiki vefjameinafræðilegu áhrifanna var skammtaháður. Áhrif á sæðismyndun og vefjafræði gengu ekki að fullu til baka við útsetningu sem var u.þ.b. 7- til 9-föld útsetning við 200 mg skammt einu sinni á dag hjá mönnum.

Rannsóknir á þroska fósturvísis og fósturs í rottum og kaninum hafa sýnt banvæn áhrif á fósturvísi og vanskapandi áhrif við útsetningu sem var sambærileg við 200 mg skammt af filgotinibi einu sinni á dag hjá mönnum. Vansköpun iðra og beina og/eða afbrigði komu fram við allar skammtastærðir filgotinibs.

Filgotinib var gefið rottum á meðgöngu í skömmum sem námu 25, 50 eða 100 mg/kg/dag. Skammtaháð hækkan á tíðni vatnshöfuðs, víkkaðra þvagrása og fjölafrigðilegra hryggjarliða sáust við allar skammtastærðir. Við 100 mg/kg/dag kom fram aukin tíðni snemm- og síðbúins uppsogs ásamt fækkun lífvænlegra föstra. Auk þess var líkamsþyngd föstra lækkuð.

Í kaninum olli filgotinib vansköpun iðra, aðallega í lungna, hjarta- og æðakerfi við skammta sem námu 60 mg/kg/dag. Filgotinib olli vansköpun í beinagrind sem hafði áhrif á hryggsúluna við skammta sem námu 25 og 60 mg/kg/dag, aðallega í hryggjaliðum, rifbeinum og bringubeinsliðum. Samgrónir bringubeinsliðir sáust einnig við 10 mg/kg/dag af filgotinibi. Seinkuð beinmyndun koma fram við 60 mg/kg/dag.

Engar aukaverkanir á þroska fyrir/eftir fæðingu komu fram hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu með filgotinibi og GS-829845. Filgotinib og GS-829845 fundust í rottuungum á spena eftir gjöf filgotinibs hjá mjólkandi kvenrottum frá 6. degi eftir getnað út 10 daga eftir got við skammta sem námu 2, 5 og 15 mg/kg/dag, líklega vegna þess að filgotinib var að finna í mjólk. Við hæstu skammta sem voru prófaðir var altæk útsetning móður (AUC) fyrir filgotinibi í rottum u.þ.b. 2-föld útsetning hjá mönnum við skammt sem nemur 200 mg einu sinni á dag; útsetning hjá rottuungum á spena var minni en 6% af útsetningu móður á degi 10 eftir got. Vegna lítillar útsetningar hjá dýrunum var rannsóknin á þroska fyrir/eftir fæðingu talin ófullnægjandi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Laktósaeinhýdrat
Forhleypt sterkja
Kísilkvoðudíoxíð
Fúmarsýra
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývinýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hvít, háþéttni pólýetýlen (HDPE) glös, með pólýprópýlen (PP) skrúfuðu barnaöryggisloki fððrað með hitainnsiglaðri álpynnu. Hvert glas inniheldur annaðhvort hylki eða posa með kísilgel þurrkefni.

Eftirtalдар pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. september 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Jyseleca í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við lögbært yfirvald um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þar með talið samskiptamiðla, dreifingarfyrikomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markmið áætlunarinnar er að auka vitund heilbrigðisstarfsmanna og sjúklinga um hættuna á alvarlegum sýkingum og tækifærissýkingum, vansköpun fósturs (áhættu við þungun), segareki og meiriháttar tilvikum sem tengjast hjarta- og æðakerfi (MACE), illkynja sjúkdómum þ.m.t. krabbamein í húð sem er ekki sortuæxli og hvernig bregðast skuli við þessari áhættu.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í þeim aðildarríkjum þar sem Jyseleca er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gera má ráð fyrir að ávísi, dreifi eða noti Jyseleca aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

Fræðslufni fyrir heilbrigðisstarfsmenn skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Varúðarkort sjúklings

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Almennt kynningarorðalag um að handbók fyrir heilbrigðisstarfsmenn innihaldi mikilvægar upplýsingar sem styðjast megi við þegar rætt er við sjúklinga við ávísun filgotinibs. Í handbókinni er einnig að finna upplýsingar um skref sem taka má til að draga úr hættu fyrir sjúkling með tilliti til mikilvægra öryggisþátta filgotinibs.
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um hvernig þeir geti upplýst sjúklinga um mikilvægi varúðarkorts sjúklings
- Hætta á alvarlegum sýkingum og tækifærissýkingum, þar með talið berklum og ristli (herpes zoster)
 - Upplýsingar um sýkingarhættu meðan á meðferð með filgotinibi stendur
 - Upplýsingar um hvernig bregðast skuli við sýkingarhættunni með ráðlögðum klínískum aðgerðum, þ.e.a.s. frábendingar sem íhuga skal áður en meðferð með filgotinibi er hafin, skimun fyrir berklum, ristli, veirulifrarbólgu og til hvaða aðgerða eigi að gripa ef sýking kemur upp
 - Upplýsingar um að forðast skuli lifandi, veikluð bóluefni rétt fyrir eða meðan á meðferð með filgotinibi stendur
 - Upplýsingar um viðeigandi leiðbeiningar fyrir sjúklinga til þess að þeir leiti tafarlaust læknishjálp ef þeir fá einkenni sem benda til sýkingar
- Hætta á dauða og vansköpun fósturs
 - Upplýsingar um vansköpunarhættu meðan á meðferð með filgotinibi stendur
 - Upplýsingar um skrefin sem taka þarf til að lágmarka hættuna á útsetningu á meðgöngu hjá konum á barneignaraldri, sem byggist á eftirfarandi: ekki má nota filgotinib á meðgöngu, hvetja skal konur á barneignaraldri til að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð með filgotinibi er hætt, ráðleggja skal sjúklingum að láta heilbrigðisstarfsmanninn tafarlaust vita um grun um þungun eða ef þungun er staðfest, heilbrigðisstarfsmenn skulu ræða við sjúklinga um fyrirhugaðar áætlanir varðandi barneignir
 - Leiðbeiningar um að ráðleggja sjúklingum sem hafa barn á brjósti eða ætla að hafa barn á brjósti að þeir skuli ekki nota filgotinib
- Hætta á bláæðasegareki (VTE)
 - Leiðbeiningar um notkun filgotinibs hjá sjúklingum með áhættuþætti bláæðasegareks
 - Upplýsingar um hættu á bláæðasegareki meðan á meðferð með filgotinibi stendur
 - Upplýsingar um hvernig bregðast skuli við hættunni á bláæðasegareki með ráðlögðum klínískum aðgerðum, þ.e.a.s. að stöðva meðferð með filgotinibi ef klínísk einkenni bláæðasegareks koma fram, reglubundið endurmat á áhættu sjúklinga vegna bláæðasegareks.
- Framsetningu fyrir ábendingu og skammta á að styrkja fyrir markhóp filgotinibs
- Hætta á meiriháttar tilvikum sem tengjast hjarta- og æðakerfi (MACE)
 - Leiðbeiningar um notkun filgotinibs hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir meiriháttar tilvik sem tengjast hjarta- og æðakerfi
 - Upplýsingar um hættu á meiriháttar tilvikum sem tengjast hjarta- og æðakerfi meðan á meðferð með filgotinibi stendur
 - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á alvarlegum aukaverkunum sem tengjast hjarta og æðum á aðeins að nota filgotinib ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi ásamt dæmum um hverjir geta verið í mikilli hættu.
 - Upplýsingar um hættu á hækkuðum blóðfitubreyta, þ.m.t. skammtaháðri hækkuðum á heildarkólesteróli og háþétnifitupróteini

- Hætta á illkynja sjúkdómum (þ.m.t. krabbamein í húð sem er ekki sortuæxli)
 - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á að fá illkynja sjúkdóm á aðeins að nota filgotinib ef aðrir hentugir meðferðarkostir eru ekki fyrir hendi ásamt dæmum um hverjir geta verið í mikilli hættu
 - Áminning um nauðsyn reglulegrar húðskoðunar hjá sjúklingum.
- Ávísun handa öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri)
 - Upplýsingar um meðferð með filgotinibi hjá sjúklingum 65 ára og eldri
 - Leiðbeiningar um skammt filgotinibs sem á að nota hjá sjúklingum með iktsýki 65 ára og eldri
 - Orðalag til að leggja áherslu á áhættu hjá þessum sjúklingum
- Leiðbeiningar um hvernig hægt sé að fá aðgang að stafrænum upplýsingum fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar um hvar eigi að tilkynna um aukaverkanir

Upplýsingapakinn fyrir sjúklinga skal innihalda:

- Fylgiseðil
- Varúðarkort sjúklings

Varúðarkort sjúklings skal innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:

- Samskiptaupplýsingar um ávísanda filgotinibs
- Orðalag um að sjúklingurinn skuli alltaf hafa varúðarkortið meðferðis og leiðbeiningar um að deila því með heilbrigðisstarfsmönnum sem taka þátt í umönnun hans (þ.e.a.s. þeim sem ekki ávísar filgotinibi, heilbrigðisstarfsmönnum á bráðavakt o.s.frv.)
- Upplýsingar um einkenni segamyndunar í djúplægum bláæðum eða lungnasegareks sem sjúklingurinn þarf að vera meðvitaður um til þess að hann geti leitað læknishjálp
- Upplýsingar um einkenni alvarlegra sýkinga og tækifærissýkinga, þ.m.t. ristils (herpes zoster), sem sjúklingurinn þarf að vera meðvitaður um til þess að hann geti leitað læknishjálp
 - Upplýsingar til að ráðleggja sjúklingum og heilbrigðisstarfsmönnum þeirra um hættuna af bólusetningu með lifandi bóluefni meðan á meðferð með filgotinibi stendur
- Upplýsingar um meðgöngu, getnaðarvörn og brjóstagið
 - Skýr skilaboð um að ekki megi nota filgotinib á meðgöngu
 - Leiðbeiningar fyrir sjúklinga um að nota örugga getnaðarvörn á meðan þeir taka filgotinib og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð með filgotinibi er hætt
 - Ráðleggingar um að ekki skuli nota filgotinib meðan á brjóstagið stendur.
- Upplýsingar um eftirlit með kólesterólmagni meðan á meðferðinni stendur.
- Hætta á hjartasjúkdómi:
 - Lýsing á teiknum og einkennum hjartasjúkdóms sem sjúklingur þarf að vera vakandi fyrir svo hann geti leitað til heilbrigðisstarfsmanns
- Áminning um hættu á krabbameini. Fyrir áminningu um hættu á krabbameini í húð á sjúklingur að láta lækinn vita ef hann tekur eftir nýtilkomnum vexti/breytingum á húð.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á ÖSKJU FYRIR 100 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur
filgotinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg filgotinib (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

QR-kóði skal fylgja með
www.jyseleca.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið glasið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1480/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1480/002 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jyseleca 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMÍÐI Á GLASI FYRIR 100 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur
filgotinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg filgotinib (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið glasið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1480/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1480/002 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á ÖSKJU FYRIR 200 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur
filgotinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg filgotinib (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

QR-kóði skal fylgja með
www.jyseleca.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið glasið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1480/003 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1480/004 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jyseleca 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMÍÐI Á GLASI FYRIR 200 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur
filgotinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg filgotinib (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið glasið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1480/003 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1480/004 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur

Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur

filgotinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Jyseleca og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jyseleca
3. Hvernig nota á Jyseleca
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jyseleca
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jyseleca og við hverju það er notað

Jyseleca inniheldur virka efnið filgotinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast Janus kínasahemlar, sem hjálpa til við að draga úr bólgu.

Iktsýki

Jyseleca er notað til að meðhöndla fullorðna með iktsýki, sem er bólgusjúkdómur í liðum. Það má nota ef fyrri meðferðir hafa ekki skilað nógu góðum árangri eða þoldust ekki vel. Nota má Jyseleca eitt sér eða ásamt öðru lyfi við iktsýki, metótrexati.

Jyseleca dregur úr bólgu í líkamanum. Það hjálpar við að draga úr verkjum, þreytu, stirðleika og þrota í liðum og það hægir á skemmdum í beini og brjóski í liðunum. Þessi áhrif geta hjálpað þér við að sinna venjulegum daglegum athöfnum og bætt lífsgæði þín.

Sáraristilbólga

Jyseleca er notað til að meðhöndla fullorðna með sáraristilbólgu, sem er bólgusjúkdómur í ristli. Nota má lyfið ef fyrri meðferðir hafa ekki skilað nógu góðum árangri eða þoldust ekki vel. Það hjálpar við að draga úr teiknum og einkennum sáraristilbólgu og minnka þörfina fyrir notkun steralyfja.

2. Áður en byrjað er að nota Jyseleca

Ekki má nota Jyseleca

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgotinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- **ef þú ert með virka berkla.**
- **ef þú ert með virka alvarlega sýkingu** (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- **ef þú ert þunguð** eða telur þig geta verið þungaða.

➔ Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ekki nota Jyseleca og láta lækinn tafarlaust vita.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Jyseleca er notað:

- **ef þú ert með sýkingu** eða ef þú færð oft sýkingar. Láttu lækinn vita ef þú færð einkenni eins og hita, sár, meiri þreytutilfinningu en venjulega eða tannvandamál þar sem þetta getur bent til sýkingar. Jyseleca getur dregið úr getu líkamans til að vinna gegn sýkingum og getur valdið því að núverandi sýking versni eða aukið hættuna á því að þú fái nýja sýkingu. Ef þú ert með sykursýki eða ert 65 ára eða eldri geta verið auknar líkur á sýkingu.
- **ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla** eða hefur komist í snertingu við einhvern með berkla. Þú gætir þurft að fara í berklapróf áður en og á meðan þú færð meðferð með Jyseleca.
- **ef þú hefur áður fengið herpes zoster sýkingu (ristil)**, þá getur Jyseleca látið hana koma aftur. Láttu lækinn vita ef þú færð sársaukafull útbrot í húð með blöðrum á meðan þú færð meðferð með Jyseleca vegna þess að það geta verið merki um ristil.
- **ef þú hefur fengið lifrabólgu B eða C.**
- **ef þú ert með krabbamein eða hefur fengið krabbamein, reykir eða hefur reykt**, vegna þess að lækinn ræðir við þig hvort Jyseleca henti þér.
- **krabbamein í húð sem er ekki sortuæxli hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá Jyseleca.** Læknirinn getur ráðlagt þér að láta skoða húðina reglulega meðan þú notar Jyseleca. Ef nýjar húðskemmdir koma fram meðan á meðferðinni stendur eða að henni lokinni eða útlit skemmda sem fyrir eru breytast skaltu láta lækinn vita.
- **ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu** eða átt að fara í bólusetningu. Sumar tegundir bóluefna (lifandi bóluefni) eru ekki ráðlagðar meðan á notkun Jyseleca stendur. Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en byrjað er að nota Jyseleca. Hann gæti viljað ganga úr skugga um að þú hafir fengið nauðsynlegar bólusetningar.
- **ef þú ert með eða hefur verið með hjartavandamál**, vegna þess að lækinn ræðir við þig hvort Jyseleca henti þér.
- **ef þú hefur einhvern tímann fengið blóðtappa** í bláæð fótleggjar (segamyndun í djúpum bláæðum) eða í lungum (lungnarek) eða ert í aukinni hættu varðandi þetta (t.d. ef þú hefur gengist undir stóra skurðaðgerð nýlega, ef þú notar hormónagetnaðarvörn eða færð hormóna-uppbótarmeðferð, ef einhver náinn ættingi er með storkukvilla). Læknirinn ræðir við þig hvort Jyseleca henti þér. Láttu lækinn vita af skyndilegri mæði eða öndunarerfiðleikum, brjóstverk eða verk ofarlega í baki, þrota á fót- eða handleggjum, verk í fótlegg eða eymslum eða roða, eða litabreytingum á fót- eða handlegg vegna þess að það geta verið merki um blóðtappa í bláæðum.

Aldraðir

Sjúklingar 65 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á sýkingum, hjartaáfalli og sumum tegundum krabbameins. Læknirinn kann að ákveða að Jyseleca henti ekki fyrir þig.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Jyseleca

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum ef þú notar lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (svo sem cýklósporín eða takrólímus).

Einnig er mjög mikilvægt að þú leitir ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- lyf til að meðhöndla hjartabilun, kransæðasjúkdóm eða háan blóðþrýsting (svo sem diltiazem eða carvedilól)
- lyfið fenófíbrat (notað til að meðhöndla hátt kólesteról)

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagið

Meðganga

Ekki má nota Jyseleca á meðgöngu. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð má ekki taka þetta lyf. Ráðfærðu þig við lækinn.

Getnaðarvarnir

Gættu þess að verða ekki þunguð meðan þú notar Jyseleca. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Jyseleca og í að minnsta kosti 1 viku eftir að þú hefur tekið síðasta skammt af Jyseleca. Ef þú verður þunguð meðan þú notar Jyseleca skaltu hætta að taka töflurnar og láta lækinn vita strax.

Brjóstagið

Ekki hafa barn á brjósti meðan þú notar Jyseleca. Ekki er vitað hvort virka efnið skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Jyseleca getur valdið sundli og svima. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú notar Jyseleca skaltu ekki aka eða nota tæki og vélar.

Jyseleca inniheldur laktósa

Hver 100 mg filmuhúðuð tafla af Jyseleca inniheldur 76 mg laktósa og hver 200 mg filmuhúðuð tafla af Jyseleca inniheldur 152 mg laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Jyseleca

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein 200 mg eða 100 mg tafla einu sinni á dag.

Ef þú ert 65 ára eða eldri með iktsýki eða ef þú ert með nýrnakvilla, getur verið að lækinn ráðleggi skammt með einni 100 mg töflu einu sinni á dag. Jyseleca er ekki ráðlagt til notkunar ef þú ert eldri en 75 ára með sáraristilbólgu. Talaðu við lækinn ef þú ert með alvarleg lifrарvandamál, þar sem Jyseleca er ekki ráðlegt fyrir þig.

Gleypa á töfluna með glasi af vatni. Ekki kljúfa, mylja eða tyggja töfluna áður en hún er gleyp, þar sem það getur breytt því hversu mikið lyf berst í líkamann. Jyseleca má taka með mat eða á milli máltíða. Ekki gleypa þurrkefnið.

Taktu Jyseleca á sama tíma á hverjum degi. Það hjálpar þér að muna að taka töflurnar.

Það getur verið að lækinn stöðvi meðferðina tímabundið eða fyrir fullt og allt ef blóðrannsóknir sýna lág gildi hvítra eða rauðra blóðkorna.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar fleiri töflur en mælt er fyrir um skaltu láta lækinn vita án tafar.

Ef gleymist að taka Jyseleca

- Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því.
- Ef heill dagur (24 klst.) er liðinn án þess að skammtur sé tekinn skaltu sleppa skammtinum sem gleymst hefur og taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Jyseleca

Ef þú hættir að taka Jyseleca skaltu láta lækninn vita án tafar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Talaðu við lækninn eða leitaðu tafarlaust lækniaðstoðar ef þú færð merki um alvarlegar sýkingar eins og:

- hita og merki um þvagfærasýkingu (þvaglát sem eru tíðari en venjulega, verkir eða óþægindi við þvaglát eða bakverkir). Þvagfærasýkingar eru algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum), og sumar þeirra geta verið alvarlegar.
- sýking í lungum (lungnabólga): einkennin geta verið þrálátur hósti, hiti, mæði og þreyta. Þetta er sjaldgæft (getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- ristil (herpes zoster): einkennin geta meðal annars verið sársaukafull útbrot í húð með blöðrum. Þetta er sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- blóðsýking (sýklasótt): sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Aðrar aukaverkanir

Talaðu við lækninn ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í hálsi eða nefi
- sundl
- ógleði

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- lítinn fjöldi hvíttra blóðkorna (eítílfrumur)

Sjaldgæfar

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- tilfinning um að allt hringsnúist (svimi)

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- lítinn fjöldi hvíttra blóðkorna (daufkyrningar)
- hækun vöðvaensíms sem nefnist kreatínínasi
- aukið magn blóðfitu (kólesteróls).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jyseleca

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir því að innsiglið á glasinu er opið eða það vantar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Jyseleca inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgotinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 eða 200 mg af filgotinib (sem filgotinib maleat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, forhleypt sterkja, kísilkvoðudíoxíð, fúmarsýra, magnesíumsterat
Filmuhúð: pólývinýl alkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól, talkúm, gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Jyseleca og pakkningastærðir

Jyseleca 100 mg filmuhúðaðar töflur eru drapplitar, 12 mm × 7 mm að stærð, hylkislega með „G“ á annarri hliðinni og „100“ á hinn.

Jyseleca 200 mg filmuhúðaðar töflur eru drapplitar, 17 mm × 8 mm að stærð, hylkislega með „G“ á annarri hliðinni og „200“ á hinn.

Jyseleca 100 mg og 200 mg eru fáanlegt í glösum með 30 töflum og í pakkningum með 3 glösum, sem hvert inniheldur 30 töflur. Hvert glas inniheldur rakadrægt kísilgel (þurrkefni) sem á að geyma í glasinu til að vernda töflurnar. Rakadræga kísilgelið er í sérstökum poka eða hylki og ekki á að gleypa það.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

QR-kóði skal fylgja með
www.jyseleca.eu