

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės
Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra filgotinibo maleato, atitinkančio 100 mg filgotinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 76 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra filgotinibo maleato, atitinkančio 200 mg filgotinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 200 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 152 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsva, 12 x 7 mm, kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „G“, o kitoje – „100“.

Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsva, 17 x 8 mm, kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „G“, o kitoje – „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Jyseleca skirtas vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai vieno ar daugiau ligos eigą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato

(LMVNR) poveikis yra nepakankamas arba pacientai jo (-ų) netoleruoja. Jyseleca gali būti vartojamas vienas (monoterapija) arba derinyje su metotreksatu (MTX).

Opinis kolitas

Jyseleca skirtas vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kai įprastinis gydymas arba gydymas biologiniu vaistiniu preparatu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą filgotinibu turi pradėti gydytojas, turintis reumatoidinio artrito arba opinio kolito gydymo patirties.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama filgotinibo dozė suaugusiems pacientams yra 200 mg kartą per parą.

Suaugusiems, kuriems yra padidėjusi venų tromboembolijos (VTE), reikšmingų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) ir piktybinių navikų rizika (žr. 4.4 skyrių), rekomenduojama dozė yra 100 mg kartą per parą, o jei liga nepakankamai kontroliuojama, dozę galima padidinti iki 200 mg kartą per parą. Gydant ilgą laiką, reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Opinis kolitas

Indukcinis gydymas

Rekomenduojama indukcinio gydymo dozė yra 200 mg kartą per parą.

Opiniu kolitu sergantiems pacientams, kuriems per pirmąsias 10 gydymo savaitių nenustatomas pakankamas gydomasis poveikis, papildomai simptomus palengvinti gali 12 papildomų indukcinio gydymo savaitių, skiriant 200 mg filgotinibo kartą per parą (žr. 5.1 skyrių). Pacientai, kuriems po 22 gydymo savaitių nenustatyta jokio gydomojo poveikio, turi nutraukti filgotinibo vartojimą.

Palaikomasis gydymas

Rekomenduojama palaikomojo gydymo dozė yra 200 mg kartą per parą.

Suaugusiems, kuriems yra didesnė VTE, MACE ir piktybinių navikų rizika (žr. 4.4 skyrių), rekomenduojama palaikomojo gydymo dozė yra 100 mg kartą per parą. Jei liga paūmėja, dozę galima padidinti iki 200 mg kartą per parą. Gydant ilgą laiką, reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Laboratorinis stebėjimas ir dozavimo pradėjimas arba nutraukimas

Laboratorinio stebėjimo ir dozavimo pradėjimo arba nutraukimo gairės pateiktos 1 lentelėje. Jei pacientui išsivysto sunki infekcinė liga, gydymą reikia nutraukti, kol infekcinė liga bus suvaldyta (žr. 4.4 skyrių).

1 lentelė. Laboratoriniai rodikliai ir stebėjimo gairės

Laboratorinis rodiklis	Veiksmai	Stebėjimo gairės
Absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)	Jei ANS yra $< 1 \times 10^9$ ląstelių/l, gydymo negalima pradėti arba jį reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti, kai ANS vėl viršija šią vertę	Prieš pradėdant gydymą ir vėliau pagal įprastinę paciento gydymo tvarką
Absoliutus limfocitų skaičius (ALS)	Jei ALS yra $< 0,5 \times 10^9$ ląstelių/l, gydymo negalima pradėti arba jį reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti, kai ALS vėl viršija šią vertę	
Hemoglobinas (Hb)	Gydymo negalima pradėti arba jį reikia nutraukti, jei Hb yra < 8 g/dl. Gydymą galima pradėti iš naujo, kai Hb vėl viršija šią vertę	
Lipidų rodikliai	Pacientai turi būti gydomi vadovaujantis tarptautinėmis klinikinėmis hiperlipidemijos gydymo gairėmis	Praėjus 12 savaičių po gydymo pradžios ir vėliau vadovaujantis tarptautinėmis klinikinėmis hiperlipidemijos gydymo gairėmis

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Reumatoidinis artritas

65 metų ir vyresniems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 100 mg kartą per parą, o jei liga nepakankamai kontroliuojama, dozę galima padidinti iki 200 mg kartą per parą (žr. 4.4 skyrių). Gydant ilgą laiką, reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Opinis kolitas

65 metų ir vyresniems opiniu kolitu sergantiems pacientams rekomenduojama indukcinio gydymo dozė yra 200 mg kartą per parą, o palaikomojo gydymo dozė – 100 mg kartą per parą (žr. 4.4 skyrių). Jei liga paūmėja, dozę galima padidinti iki 200 mg kartą per parą. Gydant ilgą laiką, reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę. Filgotinibo nerekomenduojama vartoti 75 metų ir vyresniems pacientams, nes duomenų apie šią populiaciją nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [KrKl] ≥ 60 ml/min.), dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 15 iki < 60 ml/min.), rekomenduojama dozė yra 100 mg filgotinibo kartą per parą. Filgotinibo vartojimas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (KrKl < 15 ml/min.), netirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), dozės keisti nereikia. Filgotinibo vartojimas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*), netirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Filgotinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 18 metų, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Jyseleca galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių). Netirta, ar tabletes galima skaldyti, smulkinti arba kramtyti, ir rekomenduojama, kad tabletės būtų nuryjamos sveikos.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba aktyvios sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems galima vartoti filgotinibą, tik jei nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių:

- 65 metų ir vyresni;
- pacientai, sirgę ateroskleroze širdies ir kraujagyslių liga arba turintys kitų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., rūkantys arba anksčiau ilgą laiką rūkę);
- pacientai, turintys piktybinių navikų rizikos veiksnių (pvz., sergantys arba sirgę piktybiniais navikais).

Imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai

Filgotinibo nerekomenduojama vartoti derinyje su tokiais stipriais imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais kaip ciklosporinas, takrolimusas, biologiniais vaistiniais preparatais arba kitais Janus kinazės (JAK) inhibitoriais, nes negalima atmesti suminio imuninės sistemos slopinimo rizikos.

Infekcinės ligos

Buvo pranešta apie infekcines ligas, įskaitant sunkias, kuriomis sirgo filgotinibo vartoję pacientai. Dažniausia sunki infekcinė liga, apie kurią pranešta vartojant filgotinibo, buvo pneumonija (žr. 4.8 skyrių). Tarp vartojant filgotinibą pasireiškusių oportunistinių infekcijų buvo pranešta apie TB, stemplės kandidozę ir kriptokokozę.

Būtina įvertinti gydymo riziką ir naudą prieš pradant skirti filgotinibo pacientams, kurie:

- serga lėtine arba pasikartojančia infekcine liga;
- galėjo užsikrėsti TB;
- yra sirgę sunkia arba oportunistine infekcija;
- yra gyvenę arba keliavę endeminės TB ar endeminių mikozių teritorijose; arba
- serga pagrindine liga, dėl kurios gali padidėti imlumas infekcijoms.

Gydymo filgotinibu metu ir po jo reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcinių ligų požymių ir simptomų. Jeigu gydant filgotinibu išsivystytų infekcinė liga, reikia atidžiai stebėti pacientą ir laikinai nutraukti filgotinibo vartojimą, jeigu pacientas nereaguoja į įprastą gydymą antimikrobiniais vaistiniais preparatais. Suvaldžius infekciją, gydymą filgotinibu galima atnaujinti.

Kadangi senyviems pacientams ir cukriniu diabetu sergantiems pacientams apskritai dažniau pasireiškia infekcijos, senyvus arba cukriniu diabetu sergančius pacientus reikia gydyti atsargiai. 65 metų ir vyresniems pacientams filgotinibą galima vartoti, tik jei nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių (žr. 4.2 skyrių).

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant skirti filgotinibo, pacientus būtina patikrinti dėl TB. Filgotinibo negalima vartoti aktyviai TB sergantiems pacientams (žr. 4.3 skyrių). Prieš skiriant filgotinibo latentine TB sergantiems pacientams, juos reikia pradėti gydyti prieš mikobakterijas veikiančiais vaistiniaisiais preparatais.

Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda TB požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kurių latentinės TB infekcijos testas prieš pradėdant gydymą buvo neigiamas.

Virusų reaktyvacija

Klinikinių tyrimų metu nustatyta virusų reaktyvacijos atvejų, įskaitant pūslelinės viruso (pvz., juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*)) reaktyvaciją (žr. 4.8 skyrių). Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu didesnė juostinės pūslelinės rizika nustatyta pacientėms moterims, pacientams azijiečiams, ≥ 50 metų amžiaus pacientams, pacientams, kurių anamnezėje buvo juostinė pūslelinė, pacientams, kurių anamnezėje buvo lėtinė plaučių liga, ir pacientams, kurie buvo gydomi skiriant po 200 mg filgotinibo kartą per parą. Jei pacientui išsivysto juostinė pūslelinė, gydymą filgotinibu reikia laikinai nutraukti, kol epizodas praeis.

Prieš pradėdant gydyti filgotinibu ir gydymo metu, remiantis klinikinėmis rekomendacijomis reikia patikrinti, ar pacientas neserga virusiniu hepatitu, bei stebėti dėl reaktyvacijos. Pacientai, kuriems buvo nustatyti hepatito C antikūnai ir hepatito C viruso RNR, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Pacientai, kuriems buvo nustatytas hepatito B paviršiaus antigenas arba hepatito B viruso DNR, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus.

Piktybiniai navikai

Gauta pranešimų apie limfomą ir kitus piktybinius navikus, nustatytus pacientams, kurie vartojo JAK inhibitorius, įskaitant filgotinibą. Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuojų vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnį, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis piktybinių navikų, ypač plaučių vėžio, limfomos ir ne melanomos tipo odos vėžio (NMOV), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Pacientams, kurie yra 65 metų ir vyresni, rūkantys ar anksčiau ilgą laiką rūkę arba turi kitų piktybinių navikų rizikos veiksnių (pvz., dabar serga arba anksčiau sirgo piktybiniais navikais), filgotinibą galima vartoti, tik jei nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių.

Ne melanomos tipo odos vėžys

Gauta pranešimų apie filgotinibu gydytiems pacientams nustatytą NMOV. Visiems pacientams rekomenduojama periodiškai įvertinti odos būklę, ypač tiems, kuriems yra padidėjusi odos vėžio rizika.

Kraujo rodmenų pokyčiai

Atliekant reumatoidiniu artritu sergančiųjų klinikinius tyrimus, $\leq 1\%$ pacientų, o atliekant opiniu kolitu sergančiųjų tyrimus – $< 3\%$ pacientų nustatytas ANS $< 1 \times 10^9$ ląstelių/l (žr. 4.8 skyrių) ir ALS $< 0,5 \times 10^9$ ląstelių/l. Jei pacientus gydant pagal įprastinę gydymo tvarką nustatoma, kad ANS yra $< 1 \times 10^9$ ląstelių/l, ALS $< 0,5 \times 10^9$ ląstelių/l arba hemoglobinas < 8 g/dl, gydymo negalima pradėti arba jį reikia laikinai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Vakcinacija

Gydant filgotinibu ar prieš pat gydymą nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis. Prieš pradėdant gydymą filgotinibu, rekomenduojama paskiepyti pagal galiojančias imunizacijos gaires, įskaitant profilaktinę vakcinaciją nuo pūslelinės.

Lipidų rodikliai

Gydant filgotinibu, pastebėtas nuo dozės priklausomas lipidų rodiklių padidėjimas, įskaitant bendrąjį cholesterolį ir didelio tankio lipoproteinus (DTL), o mažo tankio lipoproteinų (MTL) kiekis padidėjo nedaug (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų, kurie vartodami filgotinibą pradėjo gydymą statinu, MTL cholesterolio kiekis grįžo į buvusį prieš gydymą. Šių lipidų rodiklių padidėjimo poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis ir mirtingumui dėl šių ligų nenustatytas (apie stebėjimo rekomendacijas žr. 4.2 skyrių).

Reikšmingi nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (angl. *major cardiovascular events*, MACE)

Filgotinibą vartojusiems pacientams buvo nustatyta MACE atvejų. Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksni, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis reikšmingų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinų (MACE), apibūdinamų kaip mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimo, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ir nemirtinas insultas, dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Dėl šios priežasties pacientams, kurie yra 65 metų ir vyresni, rūkantys ar anksčiau ilgą laiką rūkę, sirgę ateroskleroze širdies ir kraujagyslių liga arba turintys kitų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių, filgotinibą galima vartoti, tik jeigu nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių.

Venų tromboembolija (VTE)

Gauta pranešimų apie giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus, nustatytus JAK inhibitorių, įskaitant filgotinibą, vartojusiems pacientams.

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksni, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausomas didesnis VTE, įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių sutrikimų arba piktybinių navikų rizikos veiksnių (taip pat žr. 4.4 skyrių, poskyrius „Reikšmingi nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE)“ ir „Piktybiniai navikai“), filgotinibą galima vartoti, tik jeigu nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių.

Pacientams, kuriems yra žinomų VTE rizikos veiksnių, kitokių negu širdies ir kraujagyslių sutrikimų arba piktybinių navikų rizikos veiksniai, filgotinibą reikia vartoti atsargiai. VTE rizikos veiksniai, kitokie negu širdies ir kraujagyslių sutrikimų arba piktybinių navikų rizikos veiksniai, yra anksčiau buvusi VTE, atliekama didžioji chirurginė operacija, nejudrumas, sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas arba pakaitinės hormonų terapijos taikymas, paveldimas krešėjimo sutrikimas.

Gydymo filgotinibu metu reikia periodiškai kartotinai įvertinti pacientų būklę, kad būtų nustatyti VTE rizikos pokyčiai.

Pasireiškus VTE požymių bei simptomų, reikia nedelsiant įvertinti pacientų būklę ir, įtarus VTE, nutraukti gydymą filgotinibu, nepriklausomai nuo dozės.

Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams

Atsižvelgiant į tai, kad, kaip nustatyta dideliu atsitiktinių imčių tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimu, 65 metų ir vyresniems pacientams yra padidėjusi MACE, piktybinių navikų, sunkių infekcijų ir

mirtingumo dėl bet kokios priežasties rizika, šiems pacientams filgotinibą galima vartoti, tik jei nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių.

Laktozės kiekis

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis filgotinibui

Filgotinibą daugiausiai metabolizuoja karboksilesterazė 2 (CES2), kurią *in vitro* gali slopinti tokie vaistiniai preparatai kaip fenofibratas, karvedilolis, diltiazemas arba simvastatinas. Šios sąveikos klinikinė svarba nežinoma.

Filgotinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Filgotinibas nėra kliniškai reikšmingas daugelio fermentų ar nešiklių, dažniausiai dalyvaujančių sąveikoje, pvz., citochromo P450 (CYP) fermentų ir UDP gliukuronoziltransferazių (UGT), inhibitorius ar induktorius.

In vitro tyrimai nepadėjo nustatyti, ar filgotinibas gali būti CYP2B6 induktorius. *In vivo* indukcijos negalima atmesti.

In vitro tyrimai nepadėjo nustatyti, ar filgotinibas gali būti CYP1A2 induktorius arba inhibitorius. Sąveikos su CYP1A2 substratais klinikinių tyrimų neatlikta, todėl nežinoma, ar kartu vartojamas filgotinibas gali *in vivo* veikti kaip CYP1A2 induktorius arba inhibitorius. CYP1A2 substratus, pasižyminčius siauru terapiniu indeksu, kartu su filgotinibu rekomenduojama skirti atsargiai.

Atliekant klinikinės farmakologijos tyrimą, kartu vartojamas filgotinibas nedarė jokio poveikio kombinuotojo kontraceptiko etinilestradiolio ir levonorgestrelio farmakokinetikai, todėl geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo filgotinibu metu ir bent 1 savaitę po jo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie filgotinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Remiantis patirtimi su gyvūnais, filgotinibas gali pakenkti vaisiui, todėl jo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar filgotinibas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Todėl Jyseleca negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Atlikus tyrimus su gyvūnais, buvo pastebėtas sumažėjęs vaisingumas, sutrikusi spermatogenezė ir histopatologinis poveikis patinų lytiniams organams (žr. 5.3 skyrių). Dviejų 2 fazės klinikinių tyrimų (MANTA ir MANTA RAY, n = 240), specialiai skirtų įvertinti vaistinio preparato saugumą žmogaus sėklidėms ir atliktų su uždegiminėmis artritinėmis ligomis ir uždegiminėmis žarnyno ligomis sergančiais vyrais, duomenys neparodė skirtumų tarp gydymo grupių, vertinant pacientų dalį, kuriems 13-ą savaitę (jungtinė pagrindinė vertinamoji baigtis: filgotinibas 6,7 %, placebo 8,3 %) ir 26-ą savaitę sėklidžių parametrai buvo sumažėję 50 % arba daugiau, palyginti su pradiniu vertinimu. Be to, duomenys neparodė jokių reikšmingų lytinių hormonų koncentracijos pokyčių arba sėklidžių parametrų pokyčių visose gydymo grupėse, palyginti su pradiniu vertinimu. Apskritai šie klinikiniai duomenys neparodė su filgotinibu susijusio poveikio sėklidžių funkcijai.

Tyrimai su gyvūnais poveikio patelių vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Filgotinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientai turi būti informuoti, kad gydymo Jyseleca metu buvo pranešta apie svaigulį ir svaigimą (*vertigo*) (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Reumatoidinis artritas

Dažniausios nustatytos nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas (3,5 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (VKTI, 3,3 %), šlapimo takų infekcija (ŠTI, 1,7 %), svaigulys (1,2 %) ir limfopenija (1,0 %).

Opinis kolitas

Apskritai bendroji opinio kolito sergančių pacientų, vartojusių filgotinibo, saugumo charakteristika iš esmės atitiko nustatytą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau aprašytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos klinikinių tyrimų metu (2 lentelė).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) arba nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Dažnis ^a	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Dažnas	Šlapimo takų infekcija (ŠTI) Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (VKTI)
Nedažnas	Juostinė pūslelinė Pneumonija Sepsis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas	Limfopenija
Nedažnas	Neutropenija
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Nedažnas	Hipercholesterolemija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas	Svaigulys
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažnas	Svaigimas (<i>vertigo</i>)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnas	Pykinimas
<i>Tyrimai</i>	
Nedažnas	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje

a Dažnis nustatytas remiantis placebo kontroliuojamu laikotarpiu prieš vartojant gelbstimąjį preparatą (12 sav.), sujungus FINCH 1 ir 2 bei DARWIN 1 ir 2 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo, duomenis. Dažnis, nustatytas tyrimo SELECTION metu opiniu kolytu sergantiems pacientams, vartojusiems 200 mg filgotinibo, iš esmės atitiko reumatoidinio artrito tyrimų metu gautus duomenis.

Laboratorinių rodiklių pokyčiai

Kreatininas

Gydant filgotinibu padidėjo kreatinino koncentracija kraujo serume. Atliekant 3 fazės tyrimus (FINCH 1, 2 ir 3), 24-ą savaitę kreatinino koncentracija kraujo serume, palyginti su pradine reikšme, vidutiniškai padidėjo (SN) 0,07 (0,12) mg/dl vartojant 200 mg filgotinibo ir 0,04 (0,11) mg/dl vartojant 100 mg filgotinibo. Vidutinės kreatinino vertės liko normos ribose.

Lipidų rodikliai

Gydant filgotinibu, pastebėtas nuo dozės priklausomas bendrojo cholesterolio ir DTL kiekio padidėjimas, o MTL kiekis padidėjo nedaug. MTL/DTL santykiai bendrai nepakito. Lipidų rodiklių pokyčiai stebėti per pirmąsias 12 gydymo filgotinibu savaitių, o vėliau šie rodikliai išliko stabilūs.

Fosfatų koncentracija serume

Gydant filgotinibu fosfatų koncentracijos serume sumažėjimas paprastai buvo nedidelis, trumpalaikis arba protarpinis ir priklausomas nuo dozės bei išnyko nenutraukus gydymo. Atliekant 3 fazės tyrimus (FINCH 1, 2 ir 3), 24-ą savaitę mažesnės nei 2,2 mg/dl (apatinė normos riba) fosfato koncentracijos serume buvo atitinkamai 5,3 % ir 3,8 % tiriamųjų, vartojusių atitinkamai 200 mg ir 100 mg filgotinibo dozę; apie mažesnes nei 1,0 mg/dl reikšmes nebuvo pranešta.

Placebu kontroliuojamų 3 fazės tyrimų metu, kuriuose buvo skiriamas bazinis gydymas LMVNR (FINCH 1 ir FINCH 2) per 12 savaitių mažesnė nei 2,2 mg/dl fosfatų koncentracija serume placebo, 200 mg filgotinibo ir 100 mg filgotinibo grupėse buvo atitinkamai 1,6 %, 3,1 % ir 2,4 %.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcinės ligos

Reumatoidinis artritas

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu, kuriuose buvo skiriamas bazinis gydymas LMVNR (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 ir DARWIN 2), infekcijų dažnis 200 mg filgotinibo grupėje per 12 savaičių buvo 18,1 %, palyginti su 13,3 % placebo grupėje. Atliekant MTX kontroliuojamą tyrimą FINCH 3, infekcijų dažnis 200 mg filgotinibo monoterapijos ir 200 mg filgotinibo su MTX grupėje per 24 savaites buvo atitinkamai 25,2 % ir 23,1 %, palyginti su 24,5 % MTX grupėje. Bendras infekcijų pagal ekspozicijos trukmę koreguotas dažnis (ETKD) visų septynių 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų 200 mg filgotinibo grupėje (2267 pacientai) buvo 26,5 atvejo 100-ui paciento ekspozicijos metų (PEM).

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu, kuriuose buvo skiriamas bazinis gydymas LMVNR, sunkių infekcijų dažnis 200 mg filgotinibo grupėje per 12 savaičių buvo 1,0 %, palyginti su 0,6 % placebo grupėje. Atliekant MTX kontroliuojamą tyrimą FINCH 3, sunkių infekcijų dažnis 200 mg filgotinibo monoterapijos ir 200 mg filgotinibo su MTX grupėje per 24 savaites buvo atitinkamai 1,4 % ir 1,0 %, palyginti su 1,0 % MTX grupėje. Bendras sunkių infekcijų ETKD visų septynių 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų 200 mg filgotinibo grupėje (2 267 pacientai) buvo 1,7 atvejo 100-ui PEM. Dažniausia sunki infekcinė liga buvo pneumonija. Esant ilgalaikiai ekspozicijai, sunkių infekcijų ETKD išliko stabilus.

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu sunkių infekcijų dažnis tarp 65 metų ir vyresnių pacientų buvo didesnis.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu, kuriuose buvo skiriamas bazinis gydymas LMVNR, infekcinių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis per 12 savaičių 200 mg filgotinibo grupėje, palyginti su placebo, buvo: VKTI (3,3 % palyginti su 1,8 %), ŠTI (1,7 % palyginti su 0,9 %), pneumonija (0,6 % palyginti su 0,4 %) ir juostinė pūslelinė (0,1 % palyginti su 0,3 %). Dauguma juostinės pūslelinės atvejų apėmė vieną dermatomą ir nebuvo sunkūs. Bendras juostinės pūslelinės ETKD, nustatytas remiantis visų septynių 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis (iš viso 2 267 ir 1 647 pacientai, kurie vartojo atitinkamai po 200 mg ir 100 mg vaistinio preparato), 200 mg grupėje ir 100 mg grupėje buvo atitinkamai 1,6 ir 1,1 atvejo 100-ui PEM.

Opinis kolitas

Opinio kolito klinikinių tyrimų metu sunkių infekcijų tipai bendrai buvo panašūs į nustatytuosius reumatoidinio artrito klinikiniuose tyrimuose su filgotinibo monoterapijos grupėmis.

Dviejų placebo kontroliuojamų indukcinio gydymo tyrimų metu sunkių infekcijų dažnis buvo 0,6 % 200 mg filgotinibo grupėje, 1,1 % 100 mg filgotinibo grupėje ir 1,1 % placebo grupėje. Placebu kontroliuojamo palaikomojo gydymo tyrimo metu sunkių infekcijų dažnis 200 mg filgotinibo grupėje buvo 1 %, palyginti su 0 % atitinkamoje placebo grupėje. Palaikomojo gydymo tyrimo metu 100 mg filgotinibo grupėje sunkių infekcijų dažnis buvo 1,7 %, palyginti su 2,2 % atitinkamoje placebo grupėje.

Oportunistinės infekcijos (išskyrus TB)

Placebu kontroliuojamų reumatoidinio artrito tyrimų metu, kuriuose buvo skiriamas bazinis gydymas LMVNR, per 12 savaičių 200 mg filgotinibo grupėje arba placebo grupėje oportunistinių infekcijų nebuvo. Atliekant MTX kontroliuojamą tyrimą FINCH 3, oportunistinių infekcijų dažnis 200 mg filgotinibo monoterapijos grupėje, 200 mg filgotinibo su MTX grupėje ir MTX grupėje per 24 savaites buvo atitinkamai 0, 0,2 % ir 0. Bendras oportunistinių infekcijų ETKD visų septynių 2 ir 3 fazės reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų 200 mg filgotinibo grupėje (2 267 pacientai) buvo 0,1 atvejo 100-ui PEM.

Pykinimas

Pykinimas paprastai buvo trumpalaikis ir nustatomas per pirmąsias 24 gydymo filgotinibu savaites.

Kreatinfosfokinazė

Nuo dozės priklausomas kreatinfosfokinazės (KFK) suaktyvėjimas stebėtas per pirmąsias 12 gydymo filgotinibu savaitių, o vėliau išliko stabilus. Atliekant 3 fazės tyrimus (FINCH 1, 2 ir 3), 24-ą savaitę KFK aktyvumas, palyginti su pradine reikšme, placebo, 200 mg ir 100 mg filgotinibo grupėse vidutiniškai padidėjo (SN) atitinkamai –16 (449), 61 (260) ir 33 (80) V/l.

3 fazės placebo kontroliuojamų tyrimų metu, kuriuose buvo skiriamas bazinis gydymas LMVNR (FINCH 1 ir FINCH 2), 12-ą savaitę > 5 kartus viršutinę normos ribą (VNR) viršijantis KFK aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 0,5 %, 0,3 % ir 0,3 % placebo, 200 mg filgotinibo ir 100 mg filgotinibo grupių pacientų. Dauguma > 5 × VNR viršijančių aktyvumo padidėjimo atvejų gydymo nutraukti nereikėjo.

Ilgalaikių testinių tyrimų patirtis

Reumatooidinis artritas

Ilgalaikiame testiniame tyrime DARWIN 3 pacientai, įtraukti iš tyrimo DARWIN 1 (N = 497), vartojo filgotinibą kartą per parą, vartojimo trukmės mediana buvo 5,3 metų; pacientai, įtraukti iš tyrimo DARWIN 2 (N = 242), vartojo filgotinibą kartą per parą, vartojimo trukmės mediana buvo 5,6 metų. Ilgalaikiame testiniame tyrime FINCH 4 1 530 pacientų vartojo 200 mg filgotinibo kartą per parą, o 1 199 pacientai vartojo 100 mg filgotinibo kartą per parą, vartojimo trukmės mediana buvo 1,5 metų. Filgotinibo saugumo charakteristika buvo panaši į nustatytąją 2 ir 3 fazės tyrimų metu.

Opinis kolitas

Ilgalaikiame testiniame tyrime (SELECTION LTE) su pacientais, dalyvavusiais tyrime SELECTION, pacientai vartojo 200 mg filgotinibo (N = 871), 100 mg filgotinibo (N = 157) arba placebo (N = 133), vartojimo trukmės mediana buvo atitinkamai 55, 36 ir 32 savaitės. Filgotinibo saugumo charakteristika buvo panaši į nustatytąją SELECTION indukcinio ir palaikomojo gydymo tyrimų metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu, paskyrus vienkartinę iki 450 mg filgotinibo dozę kartą per parą, dozę ribojančio toksinio poveikio nebuvo. Nepageidaujamos reakcijos buvo tokios pačios, kaip vartojant mažesnes dozes, specifinio toksinio poveikio nenustatyta. Sveikiems tiriamiesiems suvartojus vienkartinę 100 mg filgotinibo dozę gauti farmakokinetikos duomenys rodo, kad maždaug 50 % suvartotos dozės pašalinama per 24 valandas po suvartojimo, o 90 % dozės – per 72 valandas. Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų. Filgotinibo perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių organizmo būklės rodiklių bei klinikinės paciento būklės stebėjimą. Nežinoma, ar filgotinibą galima pašalinti dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, Janus kinazės (JAK) inhibitorius, ATC kodas – L04AF04

Veikimo mechanizmas

Filgotinibas yra su adenozino trifosfatu (ATP) konkuruojantis ir grįžtamasis JAK šeimos inhibitorius. JAK yra intraląsteliniai fermentai, perduodantys signalus, atsirandančius dėl citokinų ar augimo faktorių-receptorių sąveikos ląstelės membranoje. JAK1 yra svarbus uždegiminių citokinų signalų mediatorius, JAK2 – mielopoezės ir eritropoezės mediatorius, o JAK3 yra labai svarbus imuninei homeostazei ir limfopoezei. Signalų perdavimo kelyje JAK fosforilina ir aktyvina signalo keitiklius ir transkripcijos aktyvatorius (angl. *signal transducers and activators of transcription*, STAT), kurie moduliuoja intraląstelinį aktyvumą, įskaitant genų ekspresiją. Filgotinibas moduliuoja šiuos signalų perdavimo kelius, neleidamas vykti fosforilinimui ir STAT aktyvinimui. Atliekant biocheminius tyrimus, filgotinibas pirmiausia slopino JAK1 aktyvumą ir parodė > 5 kartus didesnę aktyvumą JAK1 atžvilgiu, palyginti su JAK2, JAK3 ir TYK2. Žmogaus ląstelių tyrimuose filgotinibas pirmiausiai slopino nuo JAK1 / JAK3 priklausomą interleukino (IL)-2, IL-4 ir IL-15 heterodimerinių citokinų receptorių signalų siuntimą, nuo JAK1 / JAK2 priklausomą IL-6 ir nuo JAK1 / TYK2 priklausomą I tipo interferonų signalų siuntimą, ir buvo funkciškai selektyvus, palyginti su citokinų receptoriais, kurie signalizuoja per JAK2 arba JAK2 / TYK2 poras. *In vitro* tyrimuose pagrindinio filgotinibo metabolito GS-829845 aktyvumas buvo maždaug 10 kartų mažesnis nei filgotinibo, nors preferencinis JAK1 slopinimo aktyvumas buvo panašus. *In vivo* žiurkių modelyje bendrą farmakodinaminį poveikį daugiausia lėmė metabolitas.

Farmakodinaminis poveikis

IL-6 sukulto STAT1 fosforilinimo slopinimas

Pavartojus filgotinibo, pasireiškė nuo dozės priklausomas IL-6 sukulto STAT1 fosforilinimo slopinimas visos sudėties kraujyje sveikiems tiriamiesiems. Filgotinibo vartojimas nedarė įtakos su JAK2 siejamam GM-CSF sukeltam STAT5 fosforilinimui.

Imunoglobulinai

Tyrimuose FINCH 1, 2 ir 3 per 24 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų filgotinibo vartojimo savaites ir per 58 opiniu kolitu sergančių pacientų filgotinibo vartojimo savaites serumo IgG, IgM ir IgA verčių mediana ir tarpkvartilinis diapazonas iš esmės atitiko normos verčių diapazoną.

Hematologinis poveikis

Tyrimuose FINCH 1, 2 ir 3 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų filgotinibo vartojimas buvo siejamas su nedideliu trumpalaikiu vidutinio ALS padidėjimu, kuris išliko normos verčių diapazone ir palaipsniui grįžo į pradinį arba artimą jam lygį, tęsiant gydymą iki 12 savaitės. Tyrimuose FINCH 1, 2 ir 3 per 24 filgotinibo vartojimo savaites hemoglobino verčių mediana išliko stabili ir atitiko normos verčių diapazoną. Nedidelis trombocitų skaičiaus medianos sumažėjimas stebėtas per pirmąsias 4 filgotinibo vartojimo savaites, o vėliau iki 24 savaičių šis rodiklis išliko stabilus. Trombocitų skaičiaus mediana liko normos ribose.

Tyrimo SELECTION per 58 filgotinibo vartojimo savaites opiniu kolitu sergančių pacientų hemoglobino verčių mediana išliko stabili.

C reaktyvusis baltymas

C reaktyviojo baltymo (CRP) kiekio sumažėjimas kraujo serume buvo pastebėtas jau praėjus 2 savaitėms nuo filgotinibo vartojimo pradžios ir reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams išliko 24 vartojimo savaites, o opiniu kolitu sergantiems pacientams – 58 vartojimo savaites.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Kartą per parą vartojamo filgotinibo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami trijuose 3 fazės tyrimuose (FINCH 1, 2 ir 3). Tai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, daugiacentriai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu,

diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology, ACR*) / Europos lygos prieš reumatą (angl. *European League Against Rheumatism, EULAR*) 2010 m. kriterijus.

FINCH 1 buvo 52 savaičių tyrimas, kuriame dalyvavo 1 755 reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, kurių atsakas į MTX buvo nepakankamas. Pacientai vartojo 200 mg filgotinibo kartą per parą, 100 mg filgotinibo kartą per parą, adalimumabo kas 2 savaites arba placebo, papildomai prie bazinio gydymo MTX. 24-ą savaitę pacientai, kurie vartojo placebo, buvo pakartotinai randomizuoti vartoti 100 mg arba 200 mg filgotinibo kartą per parą iki 52-os savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 12-ą savaitę pasiekusių ACR20 atsaką.

FINCH 2 buvo 24 savaičių tyrimas, kuriame dalyvavo 448 reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, kurių atsakas į bLMVNR buvo nepakankamas. Pacientai vartojo 200 mg filgotinibo kartą per parą, 100 mg filgotinibo kartą per parą arba placebo, toliau visiems jiems skiriant pastovią bazinę įprastinio (-ų) sintetinio (-ių) LMVNR (įsLMVNR: MTX, hidroksichlorokvino, sulfasalazino arba leflunomido) dozę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 12-ą savaitę pasiekusių ACR20 atsaką.

FINCH 3 buvo 52 savaičių tyrimas, kuriame dalyvavo 1 249 reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, negydyti MTX. Pacientai vartojo 200 mg filgotinibo kartą per parą su MTX kartą per savaitę, 100 mg filgotinibo kartą per parą su MTX kartą per savaitę, 200 mg filgotinibo (monoterapija) kartą per parą arba MTX (monoterapija) kartą per savaitę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 24-ą savaitę pasiekusių ACR20 atsaką.

Klinikinis atsakas

Didesnis atsako dažnis pagal ACR20, palyginti su placebo ar MTX, nustatytas 2-ą savaitę ir išliko iki 52-os savaitės.

Vartojant 200 mg filgotinibo, pagerėjo visi atskiri ACR komponentai, įskaitant jautrių ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį įvertinimą, sveikatos įvertinimo klausimyno neįgalumo indeksą (angl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI*), skausmo įvertinimą ir didelio jautrio CRB, palyginti su placebo arba MTX. Atliekant du 3 fazės tyrimus (FINCH 1 ir FINCH 2), palyginimas (su placebo) buvo atliktas vartojant bazinį (-ius) MTX arba įsLMVNR (žr. pirmiau).

Mažas ligos aktyvumas ir remisija

3 fazės tyrimų duomenimis, reikšmingai didesnė pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo su MTX ar kitu įsLMVNR, dalis 12-ą ir 24-ą savaitę pasiekė mažą ligos aktyvumą ir (arba) remisiją (ligos aktyvumo rodiklis [angl. *Disease Activity Score, DAS*] DAS28-CRB \leq 3,2 ir DAS28-CRB $<$ 2,6), palyginti su placebo ar MTX. Tyrimo FINCH 1 duomenimis, 12-tą savaitę 200 mg filgotinibo pagal DAS28-CRB \leq 3,2 rodiklį poveikis buvo ne prastesnis kaip adalimumabo (3 lentelė).

3 lentelė. Klinikinis atsakas 12-ą, 24-ą ir 52-ą savaitę tyrimuose FINCH 1, 2 ir 3

Gydymas	FINCH 1 MTX-NRG				FINCH 2 bLMVNR-NRG			FINCH 3 MTX negydytieji			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Savaitė											
ACR20 (procentinė pacientų dalis)											
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

Gydymas	FINCH 1 MTX-NRG				FINCH 2 bLMVNR-NRG			FINCH 3 MTX negydytieji			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
ACR50 (procentinė pacientų dalis)											
12	47 ^{†††¶¶¶}	36 ^{†††}	35	20	43 ^{†††}	32 ^{†††}	15	53 ^{†††}	44 ^{†††}	46 ^{†††}	28
24	58 ^{†††}	53 ^{†††}	52	33	46 ^{†††}	35 ^{††}	19	62 ^{†††}	57 ^{††}	58 ^{††}	46
52	62	59	59	–	–	–	–	62 ^{†††}	59 ^{††}	61 ^{†††}	48
ACR70 (procentinė pacientų dalis)											
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-CRB ≤ 3,2 (procentinė pacientų dalis)											
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-CRB < 2,6 (procentinė pacientų dalis)											
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, pokytis nuo pradinės vertės (vidutinis)											
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: adalimumabas; bLMVNR: biologinis LMVNR; įsLMVNR: įprastinis sintetinis LMVNR; LMVNR: ligos eiga modifikuojantis vaistas nuo reumato; FIL: filgotinibas; NRG: nepakankamai reaguojantis į gydymą; mono: monoterapija; MTX: metotreksatas; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 palyginti su placebo (tyrime FINCH 3 – palyginti su MTX) (statistiškai reikšmingas skirtumas, atsižvelgiant į daugybinius palyginimus).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 palyginti su placebo (tyrime FINCH 3 – palyginti su MTX) (vardinė p vertė).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 palyginti su adalimumabu tyrime FINCH 1 (ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, statistiškai reikšmingas skirtumas, atsižvelgiant į daugybinius palyginimus) (analizuoti tik DAS28-CRB ≤ 3,2 ir < 2,6 poriniai palyginimai).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 palyginti su adalimumabu tyrime FINCH 1 (ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, vardinė p vertė) (analizuoti tik DAS28-CRB ≤ 3,2 ir < 2,6 poriniai palyginimai).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 palyginti su adalimumabu tyrime FINCH 1 (pranašumo tyrimas, vardinė p vertė) (analizuoti tik ACR20/50/70 bei DAS28-CRB ≤ 3,2 ir < 2,6 poriniai palyginimai).

Pastaba. Palyginimai buvo atlikti vartojant pastovią bazinę MTX (tyrime FINCH 1) arba įsLMVNR dozę (tyrime FINCH 2).

Rentgenologinis atsakas

24-ą ir 52-ą savaites tyrimuose FINCH 1 ir FINCH 3 buvo įvertintas sąnarių struktūros pažeidimo progresavimo slopinimas naudojant modifikuotą bendrąjį Sharp balą (angl. *modified Total Sharp Score, mTSS*) ir jo sudedamąsias dalis – erozijos balą ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo balą.

Pacientams, kurių atsakas į MTX buvo nepakankamas, vartojant filgotinibą su MTX 24-ą savaitę buvo pasiektas statistiškai reikšmingas sąnarių struktūros pažeidimo progresavimo slopinimas, palyginti su placebo ir MTX (4 lentelė). Erozijos ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo balų analizės rezultatai atitiko bendrus balus.

4 lentelė. Rentgenologinis atsakas 24-ą ir 52-ą savaitę tyrimuose FINCH 1 ir 3

Gydymas	FINCH 1 MTX-NRG				FINCH 3 MTX negydytieji			
	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
Savaitė								
Modifikuotas bendrasis Sharp balas (mTSS), vidutinis (SN) pokytis nuo pradinės vertės								
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)
Dalis pacientų, kuriems nebuvo rentgenologinio progresavimo^a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumabas; FIL: filgotinibas; NRG: nepakankamai reaguojantis į gydymą; mono: monoterapija; MTX: metotreksatas; PBO: placebo.

a Progresavimo nebuvimas apibrėžiamas kaip mTSS pokytis ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 palyginti su placebo (statistiškai reikšmingas skirtumas, atsižvelgiant į daugybinius palyginimus).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 palyginti su placebo (tyrime FINCH 3 – palyginti su MTX) (vardinė p vertė).

Fizinio pajėgumo funkcijos atsakas ir su sveikata susiję rezultatai

Vartojant 200 mg filgotinibo, nustatytas reikšmingas fizinio pajėgumo funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal HAQ-DI pokytį nuo pradinės vertės (5 lentelė).

5 lentelė. Vidutinis HAQ-DI pokytis nuo pradinės vertės 12-ą, 24-ą ir 52-ą savaitę tyrimuose FINCH 1, 2 ir 3

Gydymas	Vidutinis pokytis nuo pradinės vertės										
	FINCH 1 MTX-NRG				FINCH 2 bLMVNR-NRG			FINCH 3 MTX negydytieji			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Savaitė											
Sveikatos įvertinimo klausimyno neįgalumo indeksas (HAQ-DI)											
Pradinis balas	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: adalimumabas; bLMVNR: biologinis LMVNR; įsLMVNR: įprastinis sintetinis LMVNR; LMVNR: ligos eigą modifikuojantis vaistas nuo reumato; FIL: filgotinibas; NRG: nepakankamai reaguojantis į gydymą; mono: monoterapija; MTX: metotreksatas; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 palyginti su placebo (statistiškai reikšmingas skirtumas, atsižvelgiant į daugybinius palyginimus).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 palyginti su placebo (tyrime FINCH 3 – palyginti su MTX) (vardinė p vertė).

Su sveikata susiję rezultatai buvo vertinami naudojant sveikatos klausimyno trumpąją formą (SF-36). Pacientai, vartoję 200 mg filgotinibo su MTX ar kitu įsLMVNR, pademonstravo skaičiumi didesnę pagerėjimą nuo vartojimo pradžios pagal SF-36 fizinio komponento suvestinį balą ir funkcinio nuovargio

įvertinimo lėtinės ligos gydymo metu (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue) balą, palyginti su placebo kartu su MTX/įsLMVNR ar MTX 12-ą ir 24-ą savaites.

Ilgalaikis veiksmingumas

DARWIN 3 buvo ilgalaikis atvirasis tęstinis pacientų, kurie dalyvavo viename iš ankstesnių tyrimų DARWIN 1 arba DARWIN 2 (filgotinibas, palyginti su placebo, kartu su MTX arba be jo) ir kuriems tyrėjo nuomone ir toliau būtų naudingas gydymas filgotinibu, tyrimas. Iš viso dalyvavo 739 pacientai. Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 5,4 metų, ilgiausiai – 8 metai. Bet kuriuo DARWIN 3 tyrimo metu MTX kartu vartojo 70 % tiriamųjų.

396 savaitę pacientų, kurie toliau vartojo filgotinibą kartu su MTX arba be jo (N = 228/739) ACR20/50/70 atsako dažnis buvo 87,3 % / 65,4 % / 47,8 %. Pacientų, kurie toliau vartojo filgotinibą su MTX arba be jo (N = 196/739) DAS28 (CRB) \leq 3,2 mažo ligos aktyvumo ir DAS28 (CRB) $<$ 2,6 klinikinės remisijos dažnis 396 savaitę buvo 75,5 % ir 62,8 %.

Opinis kolitas

Kartą per parą vartojamo filgotinibo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame kombinuotame 2b/3 fazės tyrime (SELECTION), kuriame dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu (Mayo klinikinės skalės (angl. *Mayo Clinic Score*, MCS) balas nuo 6 iki 12; endoskopinės poskalės balas \geq 2; kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas \geq 1; tuštinimosi dažnio poskalės balas \geq 1 ir gydytojo bendrojo vertinimo poskalės balas \geq 2). SELECTION apėmė du indukcinio gydymo tyrimus (UC-1 ir UC-2), po kurių vyko palaikomojo gydymo tyrimas (UC-3), bendrai vaistinis preparatas buvo skiriamas 58 savaites. Pacientams buvo leista pastoviomis dozėmis vartoti vaistinius preparatus nuo opinio kolito, įskaitant geriamuosius aminosalicilatus, geriamuosius kortikosteroidus (dozę, lygiavertę iki 30 mg per parą prednizono dozei) ir imunomoduliatorius (azatiopriną, 6-MP arba metotreksatą).

UC-1 buvo 11 savaičių trukmės indukcinio gydymo tyrimas, kuriame dalyvavo 659 pacientai, sergantys opinio kolitu, kurie anksčiau nebuvo gydyti biologiniais vaistiniaisiais preparatais ir kuriems atsakas į gydymą kortikosteroidais arba imunomoduliatoriais buvo nepakankamas, išnyko arba jie tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo 200 mg filgotinibo kartą per parą (N = 245), 100 mg filgotinibo kartą per parą (N = 277) arba placebo (N = 137). Tyrimo pradžioje 56 % pacientų endoskopinės poskalės balas buvo 3; 24 % vartojo tik geriamuosius kortikosteroidus, 23 % – tik imunomoduliatorius, 7 % kortikosteroidus ir imunomoduliatorius, 47 % – nevartojo nei kortikosteroidų, nei imunomoduliatorių.

UC-2 buvo 11 savaičių trukmės indukcinio gydymo tyrimas, kuriame dalyvavo 689 pacientai, sergantys opinio kolitu, kurie anksčiau buvo gydyti biologiniais vaistiniaisiais preparatais ir kuriems atsakas į gydymą naviko nekrozės faktoriaus (NNF) blokatoriumi arba vedolizumabu buvo nepakankamas, išnyko arba jie tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo 200 mg filgotinibo kartą per parą (N = 262), 100 mg filgotinibo kartą per parą (N = 285) arba placebo (N = 142). Tyrimo pradžioje 78 % pacientų endoskopinės poskalės balas buvo 3; 85 % ankstesnis gydymas bent 1 NNF blokatoriumi buvo nesėkmingas, 52 % gydymas vedolizumabu buvo nesėkmingas ir 43 % gydymas bent 1 NNF blokatoriumi ir vedolizumabu buvo nesėkmingas, 36 % vartojo tik geriamuosius kortikosteroidus, 13 % – tik imunomoduliatorius, 10 % – kortikosteroidus ir imunomoduliatorius, 41 % nevartojo nei kortikosteroidų, nei imunomoduliatorių.

Pagrindinė UC-1 ir UC-2 vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 10-ą savaitę pasiekusių klinikinę remisiją. Klinikinė remisija buvo apibrėžta kaip MCS endoskopinės poskalės balas 0 arba 1 (0 endoskopinės poskalės balas apibrėžtas kaip normali būklė ar neaktyvi liga, o 1 balas, kai yra eritema, nematyti kraujagyslių tinklo, nėra kontaktinio kraujavimo), kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas 0 (kraujavimo iš tiesiosios žarnos nėra) ir bent vienu balu nuo pradinio sumažėjęs tuštinimosi dažnio poskalės įvertis, kad būtų pasiektas balas 0 arba 1. Pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo MCS remisija, endoskopinė remisija ir histologinė remisija 10-ą savaitę.

UC-3 buvo 47 savaičių trukmės palaikomojo gydymo tyrimas, kuriame dalyvavo 558 opinio kolitu sergantys pacientai, pasiekę klinikinę atsaką ar remisiją 10-ą savaitę po filgotinibo vartojimo tyrime UC-1

(N = 320) arba UC-2 (N = 238). Klinikinis atsakas buvo apibrėžtas kaip MCS įverčio sumažėjimas ≥ 3 balais ir ≥ 30 % sumažėjimas nuo pradinės vertės, kai kartu ≥ 1 balu sumažėja kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės įvertis arba absoliutusis kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas yra 0 arba 1. Pacientai 11-ą savaitę buvo pakartotinai randomizuoti vartoti indukcinę filgotinibo dozę arba placebo iki 58 savaitės. Kaip ir tyrimuose UC-1 bei UC-2, pacientams buvo leista pastoviomis dozėmis vartoti geriamuosius aminosalicilatus arba imunomodulatorius; tačiau praėjus trimis savaitėmis po perėjimo į šį tyrimą reikėjo palaipsniui sumažinti kortikosteroidų dozę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, 58-ą savaitę pasiekusių klinikinę remisiją. Pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo MCS remisija, ilgalaikė klinikinė remisija, klinikinė remisija 6 mėnesius nevarojant kortikosteroidų, endoskopinė remisija ir histologinė remisija 58-ą savaitę.

Klinikiniai rezultatai

UC-1 ir UC-2 tyrimų metu klinikinę remisiją 10-ą savaitę pasiekė reikšmingai didesnė dalis pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo, palyginti su placebo (6 lentelė). Reikšmingai didesnė dalis biologiniais vaistinais preparatais negydytų pacientų (UC-1), vartojusių 200 mg filgotinibo, 10-ą savaitę pasiekė MCS remisiją, endoskopinę remisiją ir histologinę remisiją, palyginti su placebo (6 lentelė).

Veiksmingumas 100 mg filgotinibo grupėje, palyginti su placebo, 10-ą savaitę nebuvo statistiškai reikšmingas nei tyrimu UC-1, nei UC-2.

6 lentelė. 10-ą savaitę veiksmingumo vertinamasis baigtis pasiekusių pacientų dalis indukcinio gydymo tyrimuose UC-1 ir UC-2

Vertinamoji baigtis n (%)	UC-1 Negydytieji biologiniais vaistinais preparatais N = 659			UC-2 Gydytieji biologiniais vaistinais preparatais ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebas N = 137	Gydymo skirtumas ir 95 % PI	FIL 200 mg N = 262	Placebas N = 142	Gydymo skirtumas ir 95 % PI
Klinikinė remisija^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
Nesėkmingas gydymas ir NNF, ir vedolizumabu ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS remisija^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 %)
Endoskopinė remisija^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 %)
Histologinė remisija^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 %)

PI: pasikliautinis intervalas; FIL: filgotinibas; MCS: Mayo klinikinė skalė.

- Gydytieji biologiniais vaistinais preparatais = pacientai, kuriems anksčiau atsakas į gydymą NNF blokatoriumi arba vedolizumabu buvo nepakankamas, išnyko arba jie tokio gydymo netoleravo.
- Pagrindinė vertinamoji baigtis. Klinikinė remisija buvo apibrėžta kaip MCS endoskopinės poskalės balas 0 arba 1 (0 endoskopinės poskalės balas apibrėžtas kaip normali būklė ar neaktyvi liga, o 1 balas, kai yra eritema, nematyti kraujagyslių tinklo, nėra kontaktinio kraujavimo), kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas 0 (kraujavimo iš tiesiosios žarnos nėra) ir bent vienu balu nuo pradinio sumažėjęs tuštinimosi dažnio poskalės įvertis, kad būtų pasiektas balas 0 arba 1.
- Pogrupio analizė, tiriant pacientus, kuriems ankstesnis gydymas NNF blokatoriumi ir vedolizumabu buvo neveiksmingas.
- MCS remisija apibrėžta kaip MCS balas ≤ 2 , nesant individualių poskalių balų > 1 .
- Endoskopinė remisija apibrėžta kaip MCS endoskopinės poskalės balas 0.
- Histologinė remisija buvo įvertinta naudojant Geboes histologinę skalę ir apibrėžta taip: 0 laipsnio ≤ 0.3 , 1 laipsnio ≤ 1.1 , 2a laipsnio $\leq 2A.3$, 2b laipsnio – 2B.0, 3 laipsnio – 3.0, 4 laipsnio – 4.0 ir 5 laipsnio – 5.0.

10-ą savaitę klinikinį atsaką pasiekusių UC-1 ir UC-2 pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo, dalis buvo atitinkamai 66,5 % ir 53,1 %, palyginti su atitinkamai 46,7 % ir 17,6 % pacientų, vartojusių placebo.

Palaikomojo gydymo tyrime (UC-3) klinikinę remisiją 58-ą savaitę pasiekė reikšmingai didesnė dalis pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo arba 100 mg filgotinibo, palyginti su placebo. Pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją, dalis pateikta 7 lentelėje. 58-ą savaitę reikšmingai didesnė pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo, dalis pasiekė MCS remisiją, ilgalaikę klinikinę remisiją, klinikinę remisiją 6 mėnesius nevartojant kortikosteroidų, endoskopinę remisiją ir histologinę remisiją, palyginti su placebo.

Pagrindiniai antriniai 100 mg filgotinibo vartojimo veiksmingumo rezultatai, palyginti su placebo, 58-ą savaitę nebuvo statistiškai reikšmingi.

7 lentelė. 58-ą savaitę veiksmingumo vertinamasis baigtis pasiekusių pacientų dalis palaikomojo gydymo tyrime UC-3

Vertinamoji baigtis n (%)	Indukcinis FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebas N = 98	Gydymo skirtumas ir 95 % PI
Klinikinė remisija^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) p < 0,0001
Negydytieji biologiniais vaistinais preparatais	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Gydytieji biologiniais vaistinais preparatais	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS remisija^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) p < 0,0001
Ilgalaikė klinikinė remisija^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) p = 0,0024
Negydytieji biologiniais vaistinais preparatais	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Gydytieji biologiniais vaistinais preparatais	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
Klinikinė remisija 6 mėnesius nevartojant kortikosteroidų^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) p = 0,0055
Negydytieji biologiniais vaistinais preparatais	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Gydytieji biologiniais vaistinais preparatais	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopinė remisija^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) p = 0,0157
Histologinė remisija^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

PI: pasikliautinis intervalas; FIL: filgotinibas; MCS: Mayo klinikinė skalė.

a Pagrindinė vertinamoji baigtis. Klinikinė remisija buvo apibrėžta kaip MCS endoskopinės poskalės balas 0 arba 1 (0 endoskopinės poskalės balas apibrėžtas kaip normali būklė ar neaktyvi liga, o 1 balas, kai yra eritema, nematyti kraujagyslių tinklo, nėra kontaktinio kraujavimo), kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas 0 (kraujavimo iš tiesiosios žarnos nėra) ir

- bent vienu balu nuo indukcinio pradinio įvertio sumažėjęs tuštinimosi dažnio poskalės įvertis, kad būtų pasiektas balas 0 arba 1.
- b Pogrupio analizė, tiriant pacientus, dalyvavusius tyrime UC-1 (negydytus biologiniais vaistiniaisiais preparatais) arba UC-2 (gydytus biologiniais vaistiniaisiais preparatais: NNF blokatoriumi ir (arba) vedolizumabu).
 - c MCS remisija apibrėžta kaip MCS balas ≤ 2 , nesant individualių poskalių balų > 1 .
 - d Ilgalaikė klinikinė remisija apibrėžta kaip klinikinė remisija, nustatyta tiek 10-ą, tiek 58-ą savaitę.
 - e Klinikinė remisija 6 mėnesius nevartojant kortikosteroidų apibrėžta kaip klinikinė remisija, 58-a savaitę nustatyta pacientams, kurie vartojo kortikosteroidus UC-3 pradžioje, o po to prieš 58-ą savaitę mažiausiai 6 mėnesius kortikosteroidų nevartojo.
 - f Endoskopinė remisija apibrėžta kaip MCS endoskopinės poskalės balas 0.
 - g Histologinė remisija buvo įvertinta naudojant Geboes histologinę skalę ir apibrėžta taip: 0 laipsnio ≤ 0.3 , 1 laipsnio ≤ 1.1 , 2a laipsnio $\leq 2A.3$, 2b laipsnio – 2B.0, 3 laipsnio – 3.0, 4 laipsnio – 4.0 ir 5 laipsnio – 5.0.

Endoskopinis atsakas

Endoskopinis atsakas apibrėžtas kaip endoskopinės poskalės balas 0 arba 1. 10-ą savaitę endoskopinį atsaką pasiekusių UC-1 ir UC-2 pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo, dalis buvo atitinkamai 33,9 % ir 17,2 %, palyginti su atitinkamai 20,4 % ir 7,7 % pacientų, vartojusių placebo. UC-3 tyrimo metu endoskopinį atsaką 58-ą savaitę pasiekė 40,7 % pacientų, vartojusių 200 mg filgotinibo, palyginti su 15,3 % pacientų, vartojusių placebo.

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. Health-related quality of life, HRQoL) klausimyno rezultatai

Pacientai, vartojantys 200 mg filgotinibo, pranešė apie padidėjusį (pagerėjusį) bendrą ir visų keturių uždegiminės žarnos ligos klausimyno (angl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) (žarnyno simptomų, sisteminės funkcijos, emocinės funkcijos ir socialinės funkcijos) sričių balus 10-ą savaitę tyrimuose UC-1 ir UC-2 ir 58-ą savaitę tyrime UC-3.

Ilgalaikis tęstinis tyrimas

Pacientai, kurie 10-ą savaitę tyrime UC-1 ar UC-2 nepasiekė klinikinio atsako ar remisijos, turėjo galimybę vartoti 200 mg nekoduoto filgotinibo tyrime SELECTION LTE. Po 12 savaičių papildomo 200 mg filgotinibo vartojimo tyrime SELECTION LTE UC-1 ir UC-2 pacientų, pasiekusių dalinę MCS remisiją, dalis buvo atitinkamai 17,1 % (12/70) ir 16,7 % (15/90), o pasiekusių dalinį MCS atsaką – atitinkamai 65,7 % (46/70) ir 62,2 % (56/90). Dalinė MCS remisija apibrėžta kaip dalinis MCS įvertis ≤ 1 , o dalinis MCS atsakas – kaip dalinio MCS įvertio sumažėjimas ≥ 2 balais ir mažiausiai 30 % sumažėjimas nuo indukcinio gydymo pradinio įvertio, kai kartu ≥ 1 balu sumažėja kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės įvertis arba absoliutusis kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas yra 0 arba 1.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti filgotinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis lėtiniam idiopatiniam artritui (įskaitant reumatoidinį artritą, ankilozinį spondiloartritą, psoriazinį artritą ir jaunatvinį idiopatinį artritą) bei opiniam kolitui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas filgotinibas greitai absorbuojamas, jo didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko mediana yra 2–3 valandos po dozės pavartojimo kelis kartus; jo pirminio metabolito GS-829845 didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko mediana yra 5 valandos po dozės pavartojimo kelis kartus. Sveikų suaugusių tiriamųjų ir reumatoidiniu artritu bei opinio kolitu sergančių pacientų organizme filgotinibo ir GS-829845 ekspozicija (AUC) ir C_{max} buvo panašios. Vartojant terapinėmis dozėmis, filgotinibo ir GS-829845 ekspozicija (AUC) ir C_{max} būna proporcingos dozei. Vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė filgotinibo koncentracija nusistovi per 2–3 paras, esant nereikšmingam kaupimuisi. Vartojant filgotinibo kartą per parą, pusiausvyrinė GS-829845 koncentracija nusistovi per 4 paras, esant maždaug 2 kartus didesniai kaupimuisi.

Filgotinibo vartojant kartu su riebiu ar liesu maistu, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų nebuvo, palyginti su vartojimu nevalgius. Filgotinibą galima vartoti su maistu arba be jo.

Filgotinibo ir GS-829845 ekspozicijos vertės esant pusiausvyrinei koncentracijai pateiktos 8 lentelėje.

8 lentelė. Filgotinibo ir GS-829845 kartotinių dozių farmakokinetiniai parametrai išgėrus 200 mg filgotinibo kartu su maistu ar nevalgius pacientų populiacijose

Parametras Vidurkis (%VK)	Reumatoidinis artritas ^a		Opinis kolitas ^b	
	Filgotinibas ^c	GS-829845 ^d	Filgotinibas	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•val/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

VK: variacijos koeficientas.

- a Iš tyrimų FINCH 1, FINCH 2 ir FINCH 3 intensyvios FK analizės su reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, vartojančiais 200 mg filgotinibo kartą per parą.
- b Iš tyrimo SELECTION intensyvios FK analizės su opiniu kolitu sergančiais pacientais, vartojančiais 200 mg filgotinibo kartą per parą.
- c N = 37
- d N = 33
- e N = 13
- f N = 12
- g N = 11

Pasiskirstymas

Filgotinibas ir GS-829845 mažai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (atitinkamai 55–59 % ir 39–44 %). Filgotinibo kiekio kraujyje ir plazmoje santykis svyravo nuo 0,85 iki 1,1, tai rodo, kad filgotinibas ir GS-829845 į kraujo ląsteles pasirinktinai nepatenka. Filgotinibas ir GS-829845 yra P-gp nešiklio substratai.

Biotransformacija

Filgotinibas yra ekstensyviai metabolizuojamas – maždaug 9,4 % ir 4,5 % išgertos dozės išsiskiria kaip nepakitęs filgotinibas atitinkamai su šlapimu ir išmatomis. Filgotinibą daugiausiai metabolizuoja CES2, šiek tiek mažiau – CES1. Tiek CES2, tiek CES1 sudaro GS-829845 – aktyvų cirkuliuojantį metabolitą, kurio poveikis yra maždaug 10 kartų silpnesnis už pirminio junginio. Klinikinės farmakologijos tyrime filgotinibas ir GS-829845 sudarė didžiąją dalį plazmoje cirkuliuojančio radioaktyvumo (atitinkamai 2,9 % ir 92 %). Kitų pagrindinių metabolitų nenustatyta.

Kadangi tiek filgotinibas, tiek GS-829845 prisideda prie veiksmingumo, jų ekspozicija buvo sujungta į vieną parametą – AUC_{eff}. AUC_{eff} yra filgotinibo ir GS-829845 AUC suma, pakoreguota atsižvelgiant į jų atitinkamą molekulinį svorį ir aktyvumą.

Eliminacija

Maždaug 87 % suvartotos dozės filgotinibo ir jo metabolitų pavidalu šalinama su šlapimu, o apie 15 % dozės – su išmatomis. GS-829845 sudaro atitinkamai 54 % ir 8,9 % su šlapimu ir išmatomis išsiskiriančios dozės. Vidutinis galutinis filgotinibo ir GS-829845 pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai maždaug 7 ir 19 valandų.

Kitos ypatingos populiacijos

Svoris, lytis, rasė ir amžius

Kūno svoris, lytis, rasė ir amžius kliniškai reikšmingo poveikio filgotinibo arba GS-829845 farmakokinetikai (AUC) neturėjo.

Senyvi pacientai

Vyresnių, ≥ 65 metų pacientų organizme vidutinė filgotinibo ir GS-829845 ekspozicija (AUC ir C_{max}), palyginti su < 65 metų suaugusiais pacientais, kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 60 iki < 90 ml/min.), organizme filgotinibo ir GS-829845 farmakokinetika nepakito. Tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 30 iki < 60 ml/min.), organizme filgotinibo, GS-829845 ekspozicija (AUC) ir bendra AUC_{eff} padidėjo (≤ 2 kartus). Tiriamųjų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 15 iki < 30 ml/min.), organizme filgotinibo ekspozicija (AUC) padidėjo 2,2 karto, o GS-829845 ekspozicija reikšmingai padidėjo 3,5 karto, todėl AUC_{eff} padidėjo 3 kartus. Filgotinibo farmakokinetika pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (KrKl < 15 ml/min.), netirta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingų atskirai filgotinibo ir GS-829845 ekspozicijos (AUC) arba jų bendros ekspozicijos (AUC_{eff}) pokyčių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal *Child-Pugh*) sergantiems pacientams nebuvo pastebėta. Filgotinibo farmakokinetika pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*), netirta.

Filgotinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Galima sąveika tarp filgotinibo ir kartu vartojamų vaistinių preparatų išvardyta toliau pateiktoje 9 lentelėje (joje naudojamos santrumpos: padidėjimas – „↑“, sumažėjimas – „↓“ ir jei pokyčio nebuvo – „↔“; jei nenurodyta kitaip, poveikio nebuvimo ribos yra 70–143 %).

9 lentelė. Filgotinibo sąveikos tyrimai¹

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su filgotinibu
PRIEŠINFEKGINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifampicinas (600 mg kartą per parą) ² (P-gp indukcija)	Filgotinibas: AUC: ↓ 27 % C_{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C_{max} : ↓ 19 % AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Itrakonazolas (200 mg vienkartinė dozė) ³ (P-gp slopinimas)	Filgotinibas: AUC: ↑ 45 % C_{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C_{max} : ↔ AUC_{eff} : ↑ 21 %	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su filgotinibu
<i>SKRANDŽIO RŪGŠTĮ MAŽINANTYS PREPARATAI</i>		
Famotidinas (40 mg du kartus per parą) ² (Didina skrandžio pH)	Filgotinibas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
Omeprazolas (40 mg kartą per parą) ² (Didina skrandžio pH)	Filgotinibas: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
<i>HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</i>		
Atorvastatinas (40 mg vienkartinė dozė) ⁴ (CYP3A4/ OATP/BCRP slopinimas)	Atorvastatinas: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hidroksi-atorvastatinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
Pravastatinas (40 mg vienkartinė dozė) ⁴ (OATP slopinimas)	Pravastatinas: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė) ⁴ (OATP ir BCRP slopinimas)	Rozuvastatinas: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
<i>GERIAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI NUO DIABETO</i>		
Metforminas (850 mg vienkartinė dozė) ⁴ (OCT2, MATE1 ir MATE-2K slopinimas)	Metforminas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
<i>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</i>		
Etinilestradiolis (0,03 mg vienkartinė dozė) / levonorgestrelis (0,15 mg vienkartinė dozė) ⁴	Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrelis: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su filgotinibu
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Midazolamas (2 mg vienkartinė dozė) ^{4,5} (CYP3A4 slopinimas)	Midazolamas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolamas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.

GS-829845: pagrindinis filgotinibo metabolitas.

- 1 Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.
- 2 Tyrimas atliktas su filgotinibu 200 mg vienkartinė doze.
- 3 Tyrimas atliktas su filgotinibu 100 mg vienkartinė doze.
- 4 Tyrimas atliktas su filgotinibu 200 mg kartą per parą vartojama doze.
- 5 Midazolamo ir 1'OH-midazolamo biologinio lygiavertiškumo ribos yra 80–125 %.
- 6 Kadangi tiek filgotinibas, tiek GS-829845 prisideda prie veiksmingumo, jų ekspozicijos buvo sujungtos į vieną parametą – AUC_{eff}. AUC_{eff} yra bendras filgotinibo ir GS-829845 AUC, pakoreguotas atsižvelgiant į jų atitinkamą molekulinį svorį ir aktyvumą.

Galimas filgotinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro duomenys rodo, kad filgotinibas ir GS-829845 neslopina šių medžiagų aktyvumo: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ir UGT2B7 esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms. Filgotinibo potencialas *in vivo* sukelti CYP2B6 konstitutyvinių androstanų receptorių (CAR) medijuojamą metabolizmą nežinomas. *In vitro* duomenys neleidžia daryti išvadų apie tai, ar filgotinibas gali veikti kaip CYP1A2 inhibitorius arba induktorius. *In vivo* duomenys neparodė CYP3A4 medijuojamo metabolizmo slopinimo arba indukcijos.

In vitro tyrimai rodo, kad filgotinibas ir GS-829845 nėra P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ar OAT4 inhibitoriai, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Filgotinibo kancerogeninis poveikis buvo tiriamas atliekant 6 mėnesių trukmės tyrimą su rasH2 transgeninėmis pelėmis ir 2 metų trukmės tyrimą su žiurkėmis. Filgotinibas nebuvo kancerogeniškas pelėms duodant iki 150 mg/kg per parą dozę, tokiu atveju ekspozicija buvo maždaug 25 ir 12 kartų didesnė už ekspoziciją žmonėms, vartojant atitinkamai 100 mg ir 200 mg kartą per parą. 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu duodant filgotinibo (didžiausią 45 mg/kg per parą dozę), padidėjo gerybinių Leidigo ląstelių navikų dažnis ir sutrumpėjo latencija (ekspozicija buvo maždaug 4,2 karto didesnė už ekspoziciją žmonėms, vartojant 200 mg kartą per parą dozę); klinikinė šių duomenų reikšmė maža.

Atliekant *in vitro* bakterijų atvirkštinės mutacijos tyrimą, *in vitro* chromosomų aberacijos tyrimą ir *in vitro* žiurkių mikrobranduolių tyrimą, mutageninio ar klastogeninio filgotinibo poveikio nepastebėta.

Žiurkėms buvo nustatyta nepageidaujama radinių, tai yra priekinių dantų ameloblastų degeneracija / nekrozė, kai ekspozicija buvo nuo 21 iki 28 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją, skiriant 200 mg filgotinibo dozę, o nepageidaujamo poveikio nesukėlusios dozės (NPND) ekspozicijos ribos skyrėsi nuo 3,5 iki 8 kartų. Šių radinių apie dantis svarba žmonėms laikoma maža, nes, priešingai nei suaugusiems pacientams, žiurkių ameloblastai išlieka ir žiurkėms suaugus, kad jų priekiniai dantys nenustotų augti visą gyvenimą.

Filgotinibo duodant žiurkėms ir šunims, buvo pastebėta sutrikusi spermatogenezė ir histopatologinis poveikis patinų lytiniams organams (sėklidėms ir jų priedėliui). Šunims (jautriausia rūšis) duodant NPND,

ekspozicijos riba 2,7 karto viršija ekspoziciją, žmonėms skiriant 200 mg kartą per parą dozę. Histologinio poveikio sunkumas priklausė nuo dozės. Spermatogeninis ir histopatologinis poveikis nebuvo visiškai grįžtamas, kai ekspozicijos ribos buvo maždaug 7–9 kartus didesnės už ekspoziciją, žmonėms skiriant 200 mg kartą per parą dozę.

Žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu nustatyta, kad, kai ekspozicija panaši į esančią žmonėms vartojant 200 mg filgotinibo dozę kartą per parą, vaistinis preparatas sukelia embriono žūtį ir pasižymi teratogeniniu poveikiu. Esant bet kokiai filgotinibo dozei buvo stebimi vidaus organų ir griaučių išsigimimai ir (arba) pakitimai.

Filgotinibas vaikingoms žiurkėms buvo duodamas 25, 50 ir 100 mg/kg per parą dozėmis. Esant bet kokiai dozei buvo stebimi su doze susiję vidinės hidrocefalijos, išsiplėtusių šlapimtakių ir daugybinių slankstelių anomalijų atvejai. Duodant 100 mg/kg per parą, padidėjo ankstyvų ir vėlyvų rezorbcijų skaičius bei sumažėjo gyvybingų vaisių skaičius. Be to, sumažėjo vaisiaus kūno svoris.

Triušiams duodant 60 mg/kg kūno svorio dozę, filgotinibas sukėlė vidaus organų (daugiausia plaučių ir širdies bei kraujagyslių sistemos) apsigimimų. Duodant 25 ir 60 mg/kg kūno svorio paros dozę, filgotinibas sukėlė skeleto apsigimimų stuburo srityje, daugiausia slanksteliuose, šonkauliuose ir krūtinkaulyje. Duodant 10 mg/kg kūno svorio filgotinibo per parą, pasitaikė susijungusių krūtinkaulio segmentų atvejų. Duodant 60 mg/kg kūno svorio per parą, stebėta sulėtėjusio griaučių kaulėjimo atvejų.

Tiriant filgotinibo ir GS-829845 poveikį prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu, nepageidaujamo poveikio žiurkių prenataliniam / postnataliniam vystymuisi nepastebėta. Filgotinibo ir GS-829845 buvo aptikta žindomų žiurkių jauniklių organizme po to, kai žiurkių patelėms nuo 6 vaikingumo dienos iki 10 dienos po atsivedimo buvo duodama filgotinibo 2, 5 ir 15 mg/kg per parą dozėmis, greičiausiai dėl to, kad filgotinibo buvo piene. Duodant didžiausią ištirtą dozę, sisteminė filgotinibo ekspozicija (AUC) žiurkių patelėms buvo maždaug 2 kartus didesnė už ekspoziciją žmonėms, vartojantiems 200 mg kartą per parą dozę; 10-tą dieną po atsivedimo ekspozicija žindomų žiurkiukų organizme nesiekė 6 % patelės ekspozicijos. Atsižvelgiant į mažą gyvūnų ekspoziciją laikoma, kad prenatalinio / postnatalinio vystymosi tyrimas nedavė rezultatų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės užpildas

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Pregelifikuotas krakmolos
Koloidinis silicio dioksidas
Fumaro rūgštis
Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, pateikiami su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) užsukamuoju dangteliu su indukcijos būdu įlietu aliuminio folijos įdėklu. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio dėžutė arba paketėlis.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/20/1480/001

EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugsėjo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Jyseleca į valstybės narės rinką registruotojas privalo su tos valstybės narės nacionaline kompetentinga institucija susitarti dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus programos aspektus.

Programos tikslas – didinti sveikatos priežiūros specialistų (SPS) ir pacientų informuotumą apie sunkių ir oportunistinių infekcijų, vaisiaus apsigimimų (neštumo rizika), venų tromboembolijos (VTE) bei reikšmingų širdies ir kraujagyslių reiškinių (angl. *major cardiovascular events, MACE*), piktybinių navikų, įskaitant ne melanomos tipo odos vėžį (NMOV), riziką ir šios rizikos valdymą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas Jyseleca, visi SPS, pacientai ir (arba) prižiūrintys asmenys, kurie galimai išrašys, išduos ir vartos Jyseleca, galėtų gauti arba gautų šį mokomąjį paketą:

SPS mokomojoje medžiagoje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vadovas sveikatos priežiūros specialistams;
- paciento įspėjamoji kortelė (PIK).

Vadovą sveikatos priežiūros specialistams turi sudaryti šie pagrindiniai elementai:

- Bendrasis įžanginis tekstas apie tai, kad SPS vadove yra svarbios informacijos, palengvinančios diskusiją su pacientais, skiriant filgotinibą. Vadove taip pat informuojama apie veiksmus, kurių galima imtis siekiant sumažinti paciento riziką, susijusią su svarbiausiais filgotinibo saugumo aspektais.
- SPS tekstas pacientams informuoti apie PIK svarbą.
- Sunkių ir oportunistinių infekcijų, įskaitant tuberkuliozę (TB) ir juostinę pūslelinę, rizika:
 - informacija apie infekcijų riziką gydant filgotinibu;
 - išsami informacija apie infekcijos rizikos valdymą siūlomomis klinikinėmis priemonėmis, t. y. į kokias kontraindikacijas reikia atsižvelgti prieš pradėdant filgotinibo vartojimą, patikra dėl tuberkuliozės, juostinės pūslelinės, virusinio hepatito ir veiksmų, kurių reikia imtis infekcijos atveju;
 - informacija apie tai, kad reikia vengti gyvų, susilpnintų vakcinų prieš pat pradėdant gydymą filgotinibu arba jo metu;
 - informacija, kaip tinkamai instruktuoti pacientus skubiai kreiptis į gydytoją, jei atsiranda kokių nors infekcijos požymių.
- Embrionų žūties ir teratogeninio poveikio rizika:
 - informacija apie teratogeninio poveikio riziką gydant filgotinibu;
 - išsami informacija apie veiksmus, kurių reikia imtis siekiant vaisingo amžiaus moterims sumažinti poveikio riziką nėštumo metu, remiantis šia informacija: filgotinibą vartoti nėštumo metu draudžiama, vaisingo amžiaus moteris reikia skatinti naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 1 savaitę po gydymo filgotinibu nutraukimo, nurodyti pacientėms nedelsiant pranešti savo SPS, jei jos mano, kad gali būti nėščios arba jei nėštumas patvirtintas, SPS turi aktyviai aptarti su pacientėmis planus dėl esamo arba būsimo nėštumo;
 - tekstas, nurodantis krūtimi maitinančioms arba ketinančioms krūtimi maitinti pacientėms, kad filgotinibo negalima vartoti.
- Venų tromboembolijos (VTE) rizika:
 - filgotinibo vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra VTE rizikos veiksnių;
 - informacija apie VTE riziką gydant filgotinibu;
 - išsami informacija apie VTE rizikos valdymą, naudojant siūlomas klininkines priemones, t. y. gydymo filgotinibu nutraukimas, pasireiškus VTE klinikinių požymių, periodinis pakartotinis pacientų VTE rizikos vertinimas.
- Indikacijų ir dozavimo teiginiai, pabrėžiant, kam reikia vartoti filgotinibą.
- Sunkių širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių (MACE) rizika:
 - filgotinibo vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra MACE rizikos veiksnių;
 - informacija apie MACE riziką gydant filgotinibu;
 - pacientams, kuriems yra didelė MACE rizika, filgotinibą galima vartoti, tik jei nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių, pateikiant pavyzdžius, kam gali būti didelė rizika;
 - informacija apie lipidų parametru padidėjimo riziką, įskaitant nuo dozės priklausomą bendrojo cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų kiekio padidėjimą.
- Piktybinių navikų (įskaitant ne melanomos tipo odos vėžį [NMOV]) rizika:
 - pacientams, kuriems yra didelė piktybinių navikų rizika, filgotinibą galima vartoti, tik jei nėra kitokio jiems tinkamo gydymo galimybių, pateikiant pavyzdžius, kam gali būti didelė rizika;
 - priminimas, kad pacientams reikia periodiškai įvertinti odos būklę.

- Skirimas senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems):
 - informacija apie 65 metų amžiaus ir vyresnių pacientų gydymą filgotinibu;
 - rekomendacijos, kokiomis dozėmis reikia vartoti filgotinibą 65 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu;
 - tekstas, skirtas pabrėžti riziką šiems pacientams.
- Nurodymai, kaip gauti skaitmeninę SPS informaciją.
- Nurodymai, kur pranešti apie nepageidaujamus reiškinius.

Pacientams skirtame pakete turi būti:

- paciento informacinis lapelis;
- paciento išpėjamoji kortelė (PIK).

Paciento išpėjamojoje kortelėje turi būti šie pagrindiniai pranešimai:

- Filgotinibą paskyrusio gydytojo kontaktinė informacija.
- Tekstas, kad pacientas visada turi nešiotis PIK, ir nurodymas ją pateikti SPS, teikiantiems sveikatos priežiūros paslaugas (t. y. ne filgotinibą skyrusiems gydytojams, priėmimo skyriaus SPS ir kt.).
- Informacija apie giliųjų venų trombozės ar plaučių embolijos požymius ir simptomus, kuriuos būtina žinoti pacientui, kad galėtų kreiptis į gydytoją.
- Informacija apie sunkių ir oportunistinių infekcijų, įskaitant juostinę pūslelinę, požymius ir simptomus, kuriuos būtina žinoti pacientui, kad galėtų kreiptis į gydytoją:
 - informacija pacientams ir jų SPS apie skiepavimo gyvomis vakcinomis riziką gydant filgotinibu.
- Informacija apie nėštumą, kontracepciją ir žindymą:
 - aiškus pranešimas, kad filgotinibo negalima vartoti nėštumo metu;
 - patarimas pacientams naudoti veiksmingą kontracepciją, vartojant filgotinibą ir mažiausiai 1 savaitę po gydymo filgotinibu nutraukimo;
 - nurodymas, kad filgotinibo negalima vartoti žindymo metu
- Informacija apie cholesterolio kiekio stebėjimą gydymo metu.
- Širdies ligos rizika:
 - apibūdinti širdies ligos požymius ir (ar) simptomus, kuriuos turi žinoti pacientas, kad galėtų kreiptis į SPS.
- Priminimas apie vėžio riziką. Primenant apie odos vėžio riziką, pacientai, pastebėję naujai augantį odos darinį, turi informuoti gydytoją.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 100 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės
filgotinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg filgotinibo (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Įterpti QR kodą
www.jyseleca.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nepraryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarų.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1480/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1480/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jyseleca 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS 100 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės
filgotinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg filgotinibo (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nepraryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarą.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1480/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1480/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 200 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės
filgotinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg filgotinibo (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Įterpti QR kodą
www.jyseleca.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nepraryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarų.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1480/003 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1480/004 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jyseleca 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS 200 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės
filgotinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg filgotinibo (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nepraryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarą.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1480/003 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1480/004 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės filgotinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jyseleca ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jyseleca
3. Kaip vartoti Jyseleca
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jyseleca
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jyseleca ir kam jis vartojamas

Jyseleca sudėtyje yra veikliosios medžiagos filgotinibo. Jis priklauso vaistų, vadinamų Janus kinazės inhibitoriais, padedančių sumažinti uždegimą, grupei.

Reumatoidinis artritas

Jyseleca vartojamas reumatoidiniu artritu (uždegimine sąnarių liga) sergantiems suaugusiesiems gydyti. Jį galima vartoti, jei ankstesnis gydymas nebuvo pakankamai veiksmingas arba nebuvo toleruojamas. Jyseleca gali būti vartojamas vienas arba su kitu vaistu nuo artrito – metotreksatu.

Jyseleca mažina uždegimą organizme. Jis padeda sumažinti skausmą, nuovargį, sąnarių sustingimą bei patinimą, ir jis lėtina kaulų ir kremzlių pažeidimus sąnariuose. Toks poveikis gali padėti atlikti įprastą kasdienę veiklą ir pagerinti gyvenimo kokybę.

Opinis kolitas

Jyseleca vartojamas opinio kolitu (uždegimine žarnyno liga) sergantiems suaugusiesiems gydyti. Jį galima vartoti, jei ankstesnis gydymas nebuvo pakankamai veiksmingas arba nebuvo toleruojamas. Jis padeda sumažinti opinio kolito požymius ir simptomus bei steroidų poreikį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jyseleca

Jyseleca vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** filgotinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

- **jeigu sergate aktyvia tuberkulioze (TB).**
- **jeigu sergate aktyvia sunkia infekcine liga** (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).
- **jeigu esate nėščia** arba įtariate, jog pastojote.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **nevirtokite Jyseleca ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Jyseleca:

- **jei sergate infekcine liga** arba jei dažnai susergate infekcinėmis ligomis. Pasakykite gydytojui, jei atsirado tokie simptomai kaip karščiavimas, žaizdos, didesnio nei įprastai nuovargio pojūtis ar dantų problemos, nes tai gali būti infekcijos požymiai. Jyseleca gali susilpninti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcijomis ir pasunkinti esamą infekcinę ligą arba padidinti tikimybę, kad užsikrėsite nauja infekcine liga. Jei sergate cukriniu diabetu arba esate 65 metų amžiaus arba vyresni, Jums gali būti didesnė infekcijų rizika;
- **jei kada nors sirgote tuberkulioze (TB)** arba kontaktavote su TB sergančiu asmeniu. Prieš skiriant gydymą Jyseleca ir gydymo metu Jums gali tekti atlikti tyrimų ir patikrinti dėl tuberkuliozės;
- **jei esate sirgę *Herpes zoster* infekcija (juostinė pūsleline)**, Jyseleca gali sudaryti sąlygas jai atsinaujinti. Pasakykite gydytojui, jei gydymo Jyseleca metu atsirado skausmingas odos išbėrimas su pūslelėmis, nes tai gali būti juostinės pūslelinės požymiai;
- **jei kada nors sirgote hepatitu B arba C;**
- **jei sergate arba sirgote kokio nors tipo vėžiu, rūkote arba anksčiau rūkėte**, nes gydytojas su Jumis aptars, ar Jyseleca Jums tinka;
- **pacientams, vartojantiems Jyseleca, buvo nustatyta ne melanomos tipo odos vėžio atvejų.** Vartojant Jyseleca gydytojas gali rekomenduoti reguliarius odos tyrimus. Jei gydymo metu arba po gydymo Jums atsirastų naujų odos pažeidimų arba pasikeistų esamų pažeidimų išvaizda, pasakykite gydytojui;
- **jei Jus neseniai paskiepijo** arba greitai reikės skiepyti. Tam tikrų rūšių vakcinas (gyvosios vakcinas) nerekomenduojamos vartojant Jyseleca. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Jyseleca. Jie galbūt norės užtikrinti, kad Jūs būtumėte paskiepyti visomis numatytomis vakcinomis;
- **jei yra arba buvo širdies sutrikimų**, nes gydytojas su Jumis aptars, ar Jyseleca Jums tinka;
- **jei Jums anksčiau yra buvę kraujų krešulių** kojų venose (giliųjų venų trombozė) arba plaučiuose (plaučių embolija) arba yra padidėjusi šių sutrikimų rizika (pavyzdžiui: jeigu Jums neseniai atlikta didelė chirurginė operacija, jei vartojate hormoninius kontraceptikus arba Jums taikoma pakaitinė hormonų terapija, jeigu Jums arba artimiems giminaičiams nustatytas krešėjimo sutrikimas). Gydytojas su Jumis aptars, ar Jyseleca Jums tinka. Pasakykite gydytojui, jei Jums staiga atsirastų dusulys ar sunkumas kvėpuoti, krūtinės skausmas ar skausmas viršutinėje nugaros dalyje, kojos ar rankos patinimas, kojos skausmas ar jautrumas arba kojos ar rankos paraudimas arba spalvos pokytis, nes tai gali būti kraujų krešulių venose požymiai.

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams gali būti padidėjusi infekcijų, širdies priepuolio ir kai kurių tipų vėžio rizika. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jyseleca Jums netinka.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes jis šioje amžiaus grupėje neištirtas.

Kiti vaistai ir Jyseleca

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, ypač jeigu vartojate vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą (pavyzdžiui, ciklosporino arba takrolimuzo).

Taip pat labai svarbu pasikalbėti su gydytoju arba vaistininku, jei vartojate bet kuriuos iš toliau nurodytų vaistų:

- vaistus nuo širdies nepakankamumo, vainikinių arterijų ligos arba aukšto kraujospūdžio (tokius kaip diltiazemas arba karvedilolis);
- vaistas fenofibratas (vartojamas nuo aukšto cholesterolio kiekio).

Nėštumas, kontracepcija ir žindymas

Nėštumas

Jyseleca draudžiama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nevartokite šio vaisto. Pasitarkite su gydytoju.

Kontracepcija

Būkite atsargi, kad vartodama Jyseleca nepastotumėte. Privalote naudoti patikimą kontracepcijos būdą, kol vartojate Jyseleca ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės Jyseleca dozės suvartojimo. Jei vis dėlto vartodama Jyseleca pastotumėte, neberkite tablečių ir nedelsdama pasakykite gydytojui.

Žindymas

Nežindykite, kol vartojate Jyseleca. Nežinoma, ar veiklioji medžiaga patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jyseleca gali sukelti svaigulį ir sukimosi pojūtį. Jeigu vartojant Jyseleca Jums svaigsta galva, negalima vairuoti, naudoti įrankių ar valdyti mechanizmų.

Jyseleca sudėtyje yra laktozės

Kiekvienoje Jyseleca 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 76 mg laktozės, o kiekvienoje Jyseleca 200 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 152 mg laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Jyseleca

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 200 mg arba 100 mg tabletė kartą per parą.

Jei esate 65 metų arba vyresni ir sergate reumatoidiniu artritu arba jei Jūsų inkstų funkcija sutrikusi, gydytojas gali rekomenduoti vartoti vieną 100 mg tabletę kartą per parą. Jei esate vyresni nei 75 metų ir sergate opiniu kolitu, Jums nerekomenduojama vartoti Jyseleca. Pasakykite gydytojui, jeigu yra sunkių kepenų problemų, nes Jums nerekomenduojama vartoti Jyseleca.

Nurykite tabletę užsigerdami stikline vandens. Prieš nuryjant tabletės negalima dalyti, smulkinti ar kramtyti, nes tai gali pakeisti į Jūsų organizmą patenkančio vaisto kiekį. Jyseleca galima vartoti su maistu arba tarp valgių. Neprarykite sausiklio.

Vartokite Jyseleca kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Tai padės prisiminti, kad reikia išgerti tabletes.

Jei kraujo tyrimai rodo mažą baltųjų arba raudonųjų kraujo kūnelių kiekį, gydytojas gali laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą.

Ką daryti pavartojus per didelę Jyseleca dozę?

Jei išgėrėte daugiau tablečių nei reikėjo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Jyseleca

- Jei praleidote dozę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite.
- Jei praėjo visa diena (24 valandos) neišgėrus dozės, tiesiog praleiskite pamirštą dozę ir išgerkite vieną dozę įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Jyseleca

Jei nustojote vartoti Jyseleca, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pasitarkite su gydytoju arba nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu Jums atsirado bet kokių sunkios infekcinės ligos požymių, pavyzdžiui:

- karščiavimas ir šlapimo takų infekcijos simptomai (dažnesnis nei įprastai šlapinimasis, skausmas ar diskomfortas šlapinantis ar nugaros skausmas). Šlapimo takų infekcijos yra dažnos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) ir kai kurios iš jų gali būti sunkios.
- plaučių infekcija (plaučių uždegimas): galimi simptomai yra nepraeinantis kosulys, karščiavimas, dusulys ir nuovargis. Šis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- juostinė pūslelinė (*Herpes zoster*): simptomai gali būti skausmingas odos bėrimas su pūslelėmis. Šis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- kraujo infekcija (sepsis): nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Kitas šalutinis poveikis

Pasitarkite su gydytoju, jeigu pastebėjote bet kokį iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių:

Dažnas

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- ryklės ir nosies infekcinės ligos;
- svaigulys;
- pykinimas.

Kraujo tyrimai gali rodyti:

- mažą baltųjų kraujo kūnelių (limfocitų) skaičių.

Nedažnas

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- sukimosi pojūtis (svaigimas)

Kraujo tyrimai gali parodyti:

- mažą baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) skaičių;
- padidėjusį raumenų fermento, vadinamo kreatinfosfokinaze, aktyvumą;
- padidėjusį riebalų (cholesterolio) kiekį kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jyseleca

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų. Pastebėjus, kad buteliuko angos sandariklis yra pažeistas arba jo nėra, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jyseleca sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra filgotinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 arba 200 mg filgotinibo (filgotinibo maleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės užpildas: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, pregelifikuotas krakmolas, koloidinis silicio dioksidas, fumaro rūgštis, magnio stearatas
Plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172)

Jyseleca išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jyseleca 100 mg plėvele dengtos tabletės yra rusvai gelsvos, 12 mm × 7 mm dydžio, kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „G“, o kitoje – „100“.

Jyseleca 200 mg plėvele dengtos tabletės yra rusvai gelsvos, 17 mm × 8 mm dydžio, kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „G“, o kitoje – „200“.

Jyseleca 100 mg ir 200 mg tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių ir pakuotėse, kuriose yra po 3 buteliukus, kiekviename iš jų yra po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes. Silikagelis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Įterpti QR kodą
www.jyseleca.eu