

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita
Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha filgotinib maleate ekwivalenti għal 100 mg ta' filgotinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 100 mg fiha 76 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha filgotinib maleate ekwivalenti għal 200 mg ta' filgotinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 200 mg fiha 152 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, beige, b'daqs ta' 12×7 mm, b'forma ta' kapsula, imnaqqxa b'"G" fuq naħa waħda u b'"100" fuq in-naħa l-oħra.

Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, beige, b'daqs ta' 17×8 mm, b'forma ta' kapsula, imnaqqxa b'"G" fuq naħa waħda u b'"200" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

Jyseleca huwa indikat għat-trattament ta' artrite rewmatojde attiva moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma rrispondewx b'mod adegwat għal mediċina antirewmatika waħda jew aktar li timmodifika il-marda (DMARDs, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) jew li huma intolleranti għaliha. Jyseleca jista' jintuża bħala monoterapija jew flimkien ma' methotrexate (MTX).

Kolite ulċerattiva

Jyseleca huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever li kellhom rispons inadegwat bi, ma baqgħux jirrispondu għal, jew li kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew għal sustanza bijoloġika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'filgotinib għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-artrite rewmatojde jew kolite ulċerattiva.

Pożoloġija

Artrite rewmatojde

Id-doża rakkomandata ta' filgotinib għall-pazjenti adulti hija ta' 200 mg darba kuljum.

Fl-adulti b'riskju miżjud ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4), id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg darba kuljum u f'każ ta' kontroll insuffiċjenti tal-marda tista' tiżdied għal 200 mg darba kuljum. Għal trattament fit-tul, għandha tintuża l-aktar doża baxxa effettiva.

Kolite ulċerattiva

Trattament ta' induzzjoni

Id-doża rakkomandata għat-trattament ta' induzzjoni hija ta' 200 mg darba kuljum.

Għall-pazjenti b'kolite ulċerattiva li ma jurux benefiċċju terapewtiku adegwat matul l-ewwel 10 ġimgħat ta' trattament, 12-il ġimgħa addizzjonali ta' trattament ta' induzzjoni b'filgotinib 200 mg darba kuljum jistgħu jipprovdu serħan addizzjonali mis-sintomi (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti li ma wrew l-ebda benefiċċju terapewtiku wara 22 ġimgħa ta' trattament għandhom iwaqqfu filgotinib.

Trattament ta' manteniment

Id-doża rakkomandata għat-trattament ta' manteniment hija ta' 200 mg darba kuljum.

Fl-adulti b'riskju oġġla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4), id-doża rakkomandata għat-trattament ta' manteniment hija ta' 100 mg darba kuljum. F'każ ta' rkadar tal-marda, id-doża tista' tiżdied għal 200 mg darba kuljum. Għal trattament fit-tul, għandha tintuża l-aktar doża baxxa effettiva.

Monitoraġġ fil-laboratorju, u bidu jew interruzzjoni tad-doża

Gwida għall-monitoraġġ fil-laboratorju, u l-bidu jew l-interruzzjoni tad-doża hija pprovduta fit-Tabella 1. It-trattament għandu jiġi interrott jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 1: Mizuri tal-laboratorju u gwida dwar il-monitoraġġ

Mizura tal-laboratorju	Azzjoni	Gwida dwar il-monitoraġġ
Għadd assolut tan-newtrofili (ANC, absolute neutrophil count)	It-trattament m'għandux jinbeda, jew għandu jiġi interrott, jekk l-ANC ikun ta' $< 1 \times 10^9$ ċelluli/L. It-trattament jista' jerga' jinbeda ladarba l-ANC jerga' jkun oġhla minn dan il-valur	Qabel ma jinbeda t-trattament u sussegwentement skont l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent
Għadd assolut tal-limfoċiti (ALC, absolute lymphocyte count)	It-trattament m'għandux jinbeda, jew għandu jiġi interrott, jekk l-ALC ikun ta' $< 0.5 \times 10^9$ ċelluli/L. It-trattament jista' jerga' jinbeda ladarba l-ALC jerga' jkun oġhla minn dan il-valur	
Emoglobina (Hb, Haemoglobin)	It-trattament m'għandux jinbeda, jew għandu jiġi interrott, jekk l-Hb tkun ta' < 8 g/dL. It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-Hb terġa' tkun oġhla minn dan il-valur	
Parametri tal-lipidi	Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi internazzjonali għall-iperlipidemija	12-il ġimgħa wara l-bidu tat-trattament u sussegwentement skont il-linji gwida kliniċi internazzjonali għall-iperlipidemija

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Artrite rewmatojde

Fil-pazjenti b'artrite rewmatojde b'età ta' 65 sena u aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg darba kuljum u f'każ ta' kontroll insuffiċjenti tal-marda tista' tiżdied għal 200 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4). Għal trattament fit-tul, għandha tintuża l-aktar doża baxxa effettiva.

Kolite ulċerattiva

Fil-pazjenti b'kolite ulċerattiva b'età ta' 65 sena u aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg darba kuljum għat-trattament ta' induzzjoni u 100 mg darba kuljum għal trattament ta' manteniment (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' rkadar tal-marda, id-doża tista' tiżdied għal 200 mg darba kuljum. Għal trattament fit-tul, għandha tintuża l-aktar doża baxxa effettiva. Filgotinib mhux rakkomandat f'pazjenti b'età ta' 75 sena u aktar peress li m'hemm l-ebda data f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi (tneħhija tal-kreatinina [CrCl , *creatinine clearance*] ≥ 60 mL/min). Hija rakkomandata doża ta' 100 mg ta' filgotinib darba kuljum għall-pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (CrCl 15 sa < 60 mL/min). Filgotinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju ($\text{CrCl} < 15$ mL/min) u għalhekk mhuwiex rakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh A jew B). Filgotinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) u għalhekk mhuwiex rakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' filgotinib fit-tfal taht l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Jyseleca jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Ma ġiex studjat jekk il-pilloli jistgħux jinqasmu, jiġu mfarrka, jew jintmagħdu, u huwa rakkomandat li l-pilloli jinbelgħu shaħ.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tuberkulożi (TB, *tuberculosis*) attiva jew infezzjonijiet serji attivi (ara sezzjoni 4.4).

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Filgotinib għandu jintuża biss jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq f'pazjenti:

- b'età ta' 65 sena u aktar;
- pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari (bħal persuni li jpejpu jew li kienu jpejpu għal żmien twil);
- pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' tumuri malinni (eż. tumuri malinni fil-preżent jew tumuri malinni fil-passat)

Prodotti mediċinali immunosoppressivi

Mhijiex rakkomandata kombinazzjoni ta' filgotinib ma' immunosoppressanti qawwija oħra bħal ciclosporin, tacrolimus, bijoloġiċi jew inibituri oħra ta' Janus kinase (JAK) minhabba li ma jistax jiġi eskluż riskju ta' immunosoppressjoni addittiva.

Infezzjonijiet

Ġew irrappurtati infezzjonijiet, inklużi infezzjonijiet serji, f'pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib. L-aktar infezzjoni serja frekwenti rrappurtata b'filgotinib kienet pulmonite (ara sezzjoni 4.8). Fost l-infezzjonijiet opportunistiċi, ġew irrappurtati TB, kandidjażi esofagali, u kriptokokkożi b'filgotinib.

Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jinbeda filgotinib f'pazjenti:

- b'infezzjoni kronika jew rikorrenti
- li kienu ġew esposti għat-TB
- b'passat mediku ta' infezzjoni serja jew opportunistika
- li kienu jgħixu jew li vvjaġġaw lejn żoni ta' TB endemika jew mikożi endemika; jew
- b'kondizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponuhom għal infezzjoni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet matul u wara t-trattament b'filgotinib. Jekk jiżviluppa infezzjoni matul it-trattament b'filgotinib, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat bir-reqqa u t-trattament b'filgotinib għandu jiġi interrott b'mod temporanju jekk il-pazjent ma jirrispondix għal terapija antimikrobika standard. It-trattament b'filgotinib jista' jerga' jinbeda ladarba l-infezzjoni tiġi kkontrollata.

Peress li hemm incidenza oghla ta' infezzjonijiet fl-anzjani u fil-popolazzjonijiet dijabetiċi b'mod generali, għandha tintuża kawtela meta jiġu ttrattati l-anzjani u l-pazjenti bid-dijabete. Fil-pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar, filgotinib għandu jintuża biss jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq (ara s-sezzjoni 4.2).

Tuberkulożi

Il-pazjenti għandhom jiġu skrinjati għat-TB qabel ma jinbeda filgotinib. Filgotinib m'għandux jingħata lil pazjenti b'TB attiva (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'TB latenti, għandha tinbeda terapija antimikobatterika standard qabel ma jingħata filgotinib.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali u sintomi ta' TB, inklużi pazjenti li kellhom riżultat negattiv għall-infezzjoni tat-TB latenti qabel ma bdew it-trattament.

Riattivazzjoni virali

Fi studji kliniċi ġiet irrappurtata riattivazzjoni virali, inklużi każijiet ta' riattivazzjoni tal-virus tal-herpes (eż., herpes zoster) (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi dwar l-artrite rewmatojde, ir-riskju ta' herpes zoster deher li kien oghla f'pazjenti nisa, pazjenti Ażjatiċi, pazjenti b'età ta' ≥ 50 sena, pazjenti bi storja medika ta' herpes zoster, pazjenti bi storja medika ta' mard kroniku tal-pulmun u pazjenti ttrattati b'filgotinib 200 mg darba kuljum. Jekk pazjent jiżviluppa herpes zoster, it-trattament b'filgotinib għandu jiġi interrott b'mod temporanju sakemm jgħaddi l-episodju.

L-iskrinjar għal epatite virali u l-monitoraġġ għal riattivazzjoni għandhom isiru skont il-linji gwida kliniċi qabel ma jinbeda u matul it-trattament b'filgotinib. Il-pazjenti li kienu pożittivi kemm għall-antikorpi tal-epatite C kif ukoll għall-RNA tal-virus tal-epatite C kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Il-pazjenti li kienu pożittivi għall-antiġen tal-wiċċ tal-epatite B jew għad-DNA tal-virus tal-epatite B kienu esklużi mill-istudji kliniċi.

Tumuri malinni

Ġew irrappurtati limfoma u tumuri malinni ohra f'pazjenti li kienu qed jirċievu inibituri ta' JAK, inkluż filgotinib. Fi studju kbir randomised u b'sustanza attiva bħala kontroll ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti bl-artrite rewmatojde b'età ta' 50 sena u aktar b'mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wiehed, ġiet osservata rata oghla ta' tumuri malinni, speċjalment kanċer tal-pulmun, limfoma u kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC, *non-melanoma skin cancer*), b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

Fil-pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar, il-pazjenti li jpejpu jew li kienu jpejpu għal żmien twil, jew b'fatturi ohra ta' riskju ta' tumuri malinni (eż. tumuri malinni fil-preżent jew tumuri malinni fil-passat), filgotinib għandu jintuża biss jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Ġew irrappurtati NMSCs f'pazjenti ttrattati b'filgotinib. Huwa rakkomandat eżami perjodiku tal-ġilda għall-pazjenti kollha, speċjalment dawk li jinsabu f'riskju akbar li jkollhom kanċer tal-ġilda.

Anormalitajiet ematoloġiċi

Ġew irrappurtati ANC ta' $< 1 \times 10^9$ ċelluli/L (ara sezzjoni 4.8) u ALC ta' $< 0.5 \times 10^9$ ċelluli/L f' $\leq 1\%$ tal-pazjenti fl-istudji kliniċi ta' artrite rewmatojde u f' $< 3\%$ tal-pazjenti fl-istudji kliniċi ta' kolite ulċerattiva. It-trattament m'għandux jinbeda, jew għandu jiġi interrott temporanjament, f'pazjenti b'ANC ta' $< 1 \times 10^9$ ċelluli/L, ALC ta' $< 0.5 \times 10^9$ ċelluli/L jew emoglobina ta' < 8 g/dL osservati matul immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

Tilqim

L-użu ta' vaċċini hajjin matul, jew eżatt qabel, it-trattament b'filgotinib mhuwiex rakkomandat. Huwa rakkomandat li jkun ingħata t-tilqim kollu, inkluż tilqim profilattiku taż-zoster, skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel ma jinbeda t-trattament b'filgotinib.

Lipidi

It-trattament b'filgotinib kien assoċjat ma' żidiet dipendenti mid-doża fil-parametri tal-lipidi, inkluż il-kolesterol totali, u fil-livelli ta' lipoproteina ta' densità għolja (HDL, *high-density lipoprotein*), filwaqt li kien hemm żieda żgħira fil-livelli ta' lipoproteina ta' densità baxxa (LDL, *low-density lipoprotein*) (ara sezzjoni 4.8). Il-kolesterol LDL reġa' lura għal-livelli ta' qabel it-trattament fil-maġġoranza tal-pazjenti li bdew terapija bi statins waqt li kienu qed jieħdu filgotinib. L-effett ta' dawn iż-żidiet fil-parametri tal-lipidi fuq il-morbidità kardjovaskulari u l-mortalità ma ġiex determinat (ara sezzjoni 4.2 għal gwida dwar il-monitoraġġ).

Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*)

Ġew osservati avvenimenti ta' MACE f'pazjenti li kienu qed jieħdu filgotinib.

Fi studju kbir randomised u b'sustanza attiva bħala kontroll ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti bl-artrite rewmatojde b'età ta' 50 sena u aktar b'mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wiehed, ġiet osservata rata oġġla ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*), iddefiniti bħala mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*) mhux fatali u puplesija mhux fatali, b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

Għalhekk, fil-pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar, il-pazjenti li jpejpu jew li kienu jpejpu għal żmien twil, u l-pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari, filgotinib għandu jintuża biss jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq.

Tromboemboliżmu fil-vini (VTE, *venous thromboembolism*)

Ġew irrappurtati avvenimenti ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT, *deep venous thrombosis*) u emboliżmu pulmonari (PE, *pulmonary embolism*) f'pazjenti li kienu qed jirċievu inibituri ta' JAK inkluż filgotinib.

Fi studju kbir randomised u b'sustanza attiva bħala kontroll ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti bl-artrite rewmatojde b'età ta' 50 sena u aktar b'mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wiehed, ġiet osservata rata oġġla dipendenti mid-doża ta' VTE inkluż trombozi fil-vini tal-fond (DVT, *deep venous thrombosis*) u emboliżmu pulmonari (PE, *pulmonary embolism*) b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni (ara wkoll sezzjoni 4.4 “Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*)” u “Tumuri malinni”) filgotinib għandu jintuża biss jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq.

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal VTE minbarra fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni, filgotinib għandu jintuża b'kawtela. Il-fatturi ta' riskju ta' VTE minbarra fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni jinkludu VTE preċedenti, pazjenti li tkun ser issirillhom operazzjoni

maġġuri, immobilizzazzjoni, użu ta' kontraċettivi ormonali kkombinati jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, disturb fil-koagulazzjoni li ntiret.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid perjodikament matul it-trattament b'filgotinib biex jiġu evalwati bidliet fir-riskju ta' VTE.

Evalwa minnufih pazjenti b'sinjali u sintomi ta' VTE u waqqaf filgotinib fil-pazjenti b'suspett ta' VTE, irrispettivament mid-doża.

Użu f'pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar

Meta jiġi kkunsidrat ir-riskju akbar ta' MACE, tumuri malinni, infezzjonijiet serji, u mortalità minn kull kawża f'pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar, kif osservat fi studju randomised kbir ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK), filgotinib għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq.

Kontenut ta' lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq filgotinib

Filgotinib jiġi mmetabolizzat primarjament minn carboxylesterase 2 (CES2), li jista' jiġi inibit *in vitro* minn prodotti mediċinali bħal fenofibrate, carvedilol, diltiazem jew simvastatin. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni mhix magħrufa.

L-effett ta' filgotinib fuq prodotti mediċinali oħra

Filgotinib mhuwiex inibitur jew induttur klinikament rilevanti tal-biċċa l-kbira tal-enżimi jew tat-trasportaturi involuti b'mod komuni fl-interazzjonijiet bħal enżimi taċ-ċitokromu P450 (CYP) u UDP-glucuronosyltransferases (UGT).

Studji *in vitro* huma inkonklużivi dwar il-potenzjali ta' filgotinib li jinduċi CYP2B6. Ma tistax tiġi eskluża induzzjoni *in vivo*.

Studji *in vitro* huma inkonklużivi rigward il-potenzjal ta' filgotinib li jinduċi jew jinibixxi CYP1A2. Ma twettaq l-ebda studju kliniku biex jiġu investigati interazzjonijiet ma' sottostrati ta' CYP1A2 u għalhekk l-effett potenzjali *in vivo* ta' induzzjoni u inibizzjoni fl-istess waqt ta' CYP1A2 permezz ta' filgotinib mhuwiex magħruf. Hija rakkomandata kawtela meta filgotinib jingħata flimkien ma' sottostrati ta' CYP1A2 b'indici terapewtiku dejjaq.

Fi studju farmakoloġiku kliniku, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-farmakokinetika tal-kontraċettiv ikkombinat ethinyl estradiol u levonorgestrel meta ngħata flimkien ma' filgotinib; għalhekk mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża ta' kontraċettivi orali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u għal mill-inqas ġimgħa wara t-twaqqif tat-trattament b'filgotinib.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' filgotinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Abbażi ta' sejbiet f'annimali, filgotinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu u għalhekk huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk filgotinib jgħix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mredġha mhuwiex eskluż. Għalhekk, Jyseleca m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fi studji f'annimali, ġew osservati tnaqqis fil-fertilità, indeboliment fl-ispermatoġenesi, u effetti istopatoloġiċi fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Id-*data* minn żewġ studji kliniċi ta' Fażi 2 iddedikati (MANTA u MANTA RAY, n = 240) biex tiġi evalwata s-sigurtà għat-testikoli tal-bnedmin f'irġiel b'mard tal-artrite infjammatorja u mard infjammatorju tal-musrana ma żvelatx differenza bejn il-gruppi ta' trattament fil-proporzjon ta' pazjenti li kellhom tnaqqis ta' 50% jew aktar mil-linja bażi fil-parametri tas-semen fil-ġimgha 13 (punt finali primarju miġbur f'daqqa: filgotinib 6.7%, placebo 8.3%) u fil-ġimgha 26. Barra minn hekk, id-*data* ma wriet l-ebda bidla rilevanti fil-livelli tal-ormoni tas-sess jew bidla mil-linja bażi fil-parametri tas-semen matul il-gruppi ta' trattament. B'mod globali, din id-*data* klinika ma kinitx tissuggerixxi effetti relatati ma' filgotinib fuq il-funzjoni tat-testikoli.

Studji f'annimali ma indikawx effetti fir-rigward tal-fertilità fin-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Filgotinib għandu effetti żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li ġew irrappurtati sturdament u vertiġni matul it-trattament b'Jyseleca (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Artrite rewmatojde

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod frekwenti huma dardir (3.5%), infezzjoni in-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (URTI, *upper respiratory tract infection*, 3.3%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (UTI, *urinary tract infection*, 1.7%), sturdament (1.2%) u limfopenija (1.0%).

Kolite ulċerattiva

B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà globali osservat fil-pazjenti b'kolite ulċerattiva ttrattati b'filgotinib ġeneralment kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fil-pazjenti b'artrite rewmatojde.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin huma bbażati fuq studji kliniċi (Tabella 2). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi

Frekwenza ^a	Reazzjoni avversa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (UTI, <i>urinary tract infection</i>) Infezzjoni in-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (URTI, <i>upper respiratory tract infection</i>)
Mhux komuni	Herpes zoster Pulmonite Sepsis
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni	Limfopenija
Mhux komuni	Newtrogenija
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	
Mhux komuni	Iperkolesterolemija
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni	Sturdament
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
Mhux komuni	Vertigni
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni	Dardir
<i>Investigazzjonijiet</i>	
Komuni	Tnaqqis fil-fosforu fid-demem
Mhux komuni	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem

a Frekwenza bbażata fuq perjodu kkontrollat bil-placebo ta' qabel is-salvataġġ (gimgha 12) miġbura minn FINCH 1 u 2, u DARWIN 1 u 2, għall-pazjenti b'artrite rewmatojde li rċevew filgotinib 200 mg. Il-frekwenzi rrapportati fl-istudju SELECTION fil-pazjenti b'kolite ulċerattiva li rċevew filgotinib 200 mg ġeneralment kienu konsistenti ma' daww irrapportati fl-istudji ta' artrite rewmatojde.

Bidliet fil-laboratorju

Kreatinina

Sehhet żieda fil-kreatinina fis-serum bit-trattament b'filgotinib. Fil-gimgha 24 fl-istudji ta' Fażi 3 (FINCH 1, 2, u 3), iż-żieda (SD) medja mil-linja bażi fil-kreatinina fis-serum kienet ta' 0.07 (0.12) u 0.04 (0.11) mg/dL għal filgotinib 200 mg u 100 mg, rispettivament. Il-valuri medji tal-kreatinina baqgħu fil-medda normali.

Lipidi

It-trattament b'filgotinib kien assoċjat ma' żidiet dipendenti mid-doża fil-kolesterol totali u fil-livelli ta' HDL, filwaqt li kien hemm żieda żgħira fil-livelli ta' LDL. B'mod ġenerali, il-proporzjonijiet ta' LDL/HDL ma nbidlux. Il-bidliet fil-lipidi kienu osservati fl-ewwel 12-il gimgha tat-trattament b'filgotinib u baqgħu stabbli wara dan.

Phosphate fis-serum

Matul it-trattament b'filgotinib sehħ tnaqqis fil-livelli tal-phosphate fis-serum li kien ġeneralment hafif, temporanju jew intermittenti, u dipendenti mid-doża li għadda mingħajr waqfien tat-trattament. Fil-gimgha 24 fl-istudji ta' Fażi 3 (FINCH 1, 2, u 3), ġew irrapportati valuri ta' phosphate fis-serum ta' inqas minn 2.2 mg/dL (il-limitu t'isfel tan-normal) f'5.3% u 3.8% tal-individwi li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg u 100 mg, rispettivament; ma ġie rrapportat l-ebda valur ta' inqas minn 1.0 mg/dL.

Fl-istudji ta' Fażi 3 kkontrollati bil-placebo b'DMARDs fl-isfond (FINCH 1 u FINCH 2) għal 12-il ġimgħa, ġew irrappurtati livelli ta' phosphate fis-serum ta' inqas minn 2.2 mg/dL f' 1.6%, 3.1% u 2.4% fil-gruppi tal-placebo, ta' filgotinib 200 mg, u ta' filgotinib 100 mg, rispettivament.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

Artrite rewmatojde

Fi studji kkontrollati bil-placebo b'DMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1, u DARWIN 2) fl-isfond, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq 12-il ġimgħa fil-grupp ta' filgotinib 200 mg kienet ta' 18.1% meta mqabbla ma' 13.3% fil-grupp tal-placebo. Fl-istudju FINCH 3 ikkontrollat b'MTX, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq 24 ġimgħa fil-gruppi ta' filgotinib 200 mg bħala monoterapija u ta' filgotinib 200 mg flimkien ma' MTX kienet ta' 25.2% u 23.1%, rispettivament, meta mqabbla ma' 24.5% fil-grupp ta' MTX. Ir-rata tal-incidenza aġġustata skont l-esponiment (EAIR, *exposure-adjusted incidence rate*) globali ta' infezzjonijiet għall-grupp ta' filgotinib 200 mg fis-seba' studji kliniċi kollha ta' Fażi 2 u 3 (2,267 pazjent) kienet ta' 26.5 għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent (PYE, *patient-years of exposure*).

Fi studji kkontrollati bil-placebo b'DMARDs fl-isfond, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq 12-il ġimgħa fil-grupp ta' filgotinib 200 mg kienet ta' 1.0% meta mqabbla ma' 0.6% fil-grupp tal-placebo. Fl-istudju FINCH 3 ikkontrollat b'MTX, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq 24 ġimgħa fil-gruppi ta' filgotinib 200 mg bħala monoterapija u ta' filgotinib 200 mg flimkien ma' MTX kienet ta' 1.4% u 1.0%, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.0% fil-grupp ta' MTX. L-EAIR globali ta' infezzjonijiet serji għall-grupp ta' filgotinib 200 mg fis-seba' studji kliniċi kollha ta' Fażi 2 u 3 (2,267 pazjent) kienet ta' 1.7 għal kull 100 PYE. L-aktar infezzjoni serja komuni kienet pulmonite. L-EAIR ta' infezzjonijiet serji baqgħet stabbli b'esponiment fit-tul.

Fl-istudji kliniċi ta' artrite rewmatojde, kien hemm incidenza oġġla ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti b'età minn 65 sena 'l fuq.

Fi studji kkontrollati bil-placebo b'DMARDs fl-isfond, il-frekwenzi ta' ADRs infettivi fuq 12-il ġimgħa għal filgotinib 200 mg meta mqabbel mal-placebo kienu: URTI (3.3% kontra 1.8%), UTI (1.7% kontra 0.9%), pulmonite (0.6% kontra 0.4%), u herpes zoster (0.1% kontra 0.3%). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' herpes zoster kienu jinvolvu dermatome waħda u ma kinux serji. L-EAIR globali ta' herpes zoster fis-seba' studji kliniċi kollha ta' Fażi 2 u 3 (total ta' 2 267 u 1 647 pazjent għal 200 mg u 100 mg, rispettivament) kienet ta' 1.6 u 1.1 għal kull 100 PYE fil-grupp ta' 200 mg u l-grupp ta' 100 mg, rispettivament.

Kolite ulċerattiva

It-tipi ta' infezzjonijiet serji fl-istudji kliniċi ta' kolite ulċerattiva ġeneralment kienu simili għal dawk irrappurtati fl-istudji kliniċi ta' artrite rewmatojde bi gruppi ta' trattament b'filgotinib bħala monoterapija.

Matul iż-żewġ studji ta' induzzjoni kkontrollati bil-placebo, il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.6% fil-grupp ta' filgotinib 200 mg, 1.1% fil-grupp ta' filgotinib 100 mg, u 1.1% fil-grupp tal-placebo. Fl-istudju ta' manteniment ikkontrollat bil-placebo, il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji fil-grupp ta' filgotinib 200 mg kienet ta' 1%, meta mqabbla ma' 0% fil-grupp rispettiv tal-placebo. Fil-grupp ta' filgotinib 100 mg fl-istudju ta' manteniment, il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 1.7%, meta mqabbla ma' 2.2% fil-grupp rispettiv tal-placebo.

Infezzjonijiet opportunistiċi (minbarra TB)

Fi studji ta' artrite rewmatojde kkontrollati bil-placebo b'DMARDs fl-isfond, ma kien hemm l-ebda infezzjoni opportunistika fuq 12-il ġimgħa fil-grupp ta' filgotinib 200 mg jew fil-grupp tal-placebo. Fl-istudju FINCH 3 ikkontrollat b'MTX, il-frekwenza ta' infezzjonijiet opportunistiċi fuq 24 ġimgħa kienet ta' 0, 0.2%, u 0 fil-gruppi ta' filgotinib 200 mg bħala monoterapija, ta' filgotinib 200 mg flimkien ma' MTX, u ta' MTX, rispettivament. L-EAIR globali ta' infezzjonijiet opportunistiċi għall-grupp ta'

filgotinib 200 mg fis-seba' studji kliniċi kollha ta' Fażi 2 u 3 ta' artrite rewmatojde (2 267 pazjent) kienet ta' 0.1 għal kull 100 PYE.

Dardir

B'mod ġenerali, id-dardir kien temporanju u ġie rrapportat matul l-ewwel 24 ġimgħa tat-trattament b'filgotinib.

Creatine phosphokinase

Sehhew żidiet dipendenti mid-doża fi creatine phosphokinase (CPK) fl-ewwel 12-il ġimgħa tat-trattament b'filgotinib u baqgħu stabbli wara dan. Fil-ġimgħa 24 fl-istudji ta' Fażi 3 (FINCH 1, 2, u 3), iż-żieda (SD) medja mil-linja bażi f'CPK kienet ta' -16 (449), 61 (260), u 33 (80) U/L għall-plaċebo, filgotinib 200 mg u 100 mg, rispettivament.

Fi studji ta' Fażi 3 ikkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond (FINCH 1 u FINCH 2) sa 12-il ġimgħa, ġew irrappurtati żidiet f'CPK ta' $> 5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) f'0.5%, 0.3%, u 0.3% tal-pazjenti fil-gruppi tal-plaċebo, ta' filgotinib 200 mg, u ta' filgotinib 100 mg, rispettivament. Il-biċċa l-kbira taż-żidiet ta' $> 5 \times$ ULN ma kinux jehtieġu twaqqif tat-trattament.

Esperjenza minn studji ta' estensjoni fit-tul

Artrite rewmatojde

Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul DARWIN 3, il-pazjenti rreġistrati minn DARWIN 1 (N = 497) irċewew filgotinib darba kuljum għal tul ta' żmien medjan ta' 5.3 snin u l-pazjenti rreġistrati minn DARWIN 2 (N = 242) irċewew filgotinib darba kuljum għal tul ta' żmien medjan ta' 5.6 snin. Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul FINCH 4, 1 530 pazjent irċewew filgotinib 200 mg darba kuljum u 1 199 pazjent irċewew filgotinib 100 mg darba kuljum għal tul ta' żmien medjan ta' 1.5 snin. Il-profil tas-sigurtà ta' filgotinib kien simili għal dak fl-istudji ta' Fażi 2 u Fażi 3.

Kolite ulċerattiva

Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul (SELECTION LTE) f'pazjenti li pparteċipaw fl-istudju SELECTION, il-pazjenti rċewew filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157), jew plaċebo (N = 133) għal tul ta' żmien medjan ta' 55, 36, u 32 ġimgħa, rispettivament. Il-profil tas-sigurtà ta' filgotinib kien simili għal dak fl-istudji ta' induzzjoni u manteniment SELECTION.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Filgotinib ingħata fi studji kliniċi wara għoti wieħed u darba kuljum sa 450 mg mingħajr tossiċità li tillimita d-doża. Ir-reazzjonijiet avversi kienu komparabbli għal dawk osservati b'doži aktar baxxi u ma ġiet identifikata l-ebda tossiċità speċifika. *Data* farmakokinetika wara doża waħda ta' 100 mg filgotinib f'individwi f'saħħithom tindika li madwar 50% tad-doża mogħtija tiġi eliminata fi żmien 24 siegħa tad-doża u 90% tad-doża tiġi eliminata fi żmien 72 siegħa. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li pazjent jiġi mmonitorjat għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi. It-trattament ta' doża eċċessiva b'filgotinib jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Mhuwiex magħruf jekk filgotinib jistax jitneħħa permezz ta' dijalizi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri ta' kinase assoċjata ma' Janus (JAK, *Janus-associated kinase*), Kodiċi ATC: L04AF04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Filgotinib huwa inibitur reversibbli tal-familja JAK, li jikkompeti ma' adenosine triphosphate (ATP). JAKs huma enżimi intraċellulari li jitrażmettu sinjali li ġejjin minn interazzjonijiet ma' riċettur taċ-ċitokina jew tal-fattur ta' tkabbir fuq il-membrana ċellulari. JAK1 huwa importanti biex jiġu medjati sinjali ta' ċitokina infjammatorja, JAK2 biex jiġu medjati mijelopoezi u eritropoezi u JAK3 għandu rwoli kritiċi f'omeostazi immuni u limfopoezi. Fil-mogħdija tas-sinjalar, JAKs jiffosforilizzaw u jattivaw it-transduttori tas-sinjali u l-attivaturi tat-traskrizzjoni (STATs, *signal transducers and activators of transcription*) li jimmodulaw l-attività intraċellulari inkluża l-espressjoni tal-ġeni. Filgotinib jimmodula dawn il-mogħdijiet tas-sinjalar billi jipprevjeni l-fosforilazzjoni u l-attivazzjoni ta' STATs. F'assaġġi bijokimiċi, filgotinib inibixxa b'mod preferenzjali l-attività ta' JAK1 u wera qawwa > 5 darbiet oghla ta' filgotinib għal JAK1 fuq JAK2, JAK3 u TYK2. F'assaġġi ċellulari umani, filgotinib inibixxa b'mod preferenzjali sinjalar medjat minn JAK1/JAK3 aktar 'l isfel mir-riċetturi taċ-ċitokina eterodimerika għal interleukin (IL)-2, IL-4 u IL-15, IL-6 medjat minn JAK1/2, u interferons tat-tip I medjati minn JAK1/TYK2, b'selettività funzjonali fuq ir-riċetturi taċ-ċitokina li jibgħatu sinjali permezz ta' pari ta' JAK2 jew JAK2/TYK2. F'assaġġi *in vitro*, GS-829845, il-metabolit primarju ta' filgotinib, kien madwar 10 darbiet inqas attiv minn filgotinib, filwaqt li wera attività inibitorja preferenzjali simili ta' JAK1. F'mudell tal-firien *in vivo*, l-effett farmakodinamiku globali kien immexxi b'mod predominanti mill-metabolit.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni ta' fosforilazzjoni ta' STAT1 indotta minn IL-6

L-ghoti ta' filgotinib wassal għal inibizzjoni dipendenti mid-doża ta' fosforilazzjoni ta' STAT1 indotta minn IL-6 fid-demmi shih minn individwi f'saħħithom. L-ghoti ta' filgotinib ma affettwax il-fosforilazzjoni ta' STAT5 indotta minn GM-CSF assoċjata ma' JAK2.

Immunoglobulini

F'FINCH 1, 2, u 3, il-meded medjani u interkwartili għall-valuri ta' IgG, IgM, u IgA fis-serum baqgħu fil-biċċa l-kbira fi hdan il-meded ta' referenza normali sa 24 ġimgħa ta' trattament b'filgotinib fil-pazjenti b'artrite rewmatojde u sa 58 ġimgħa ta' trattament fil-pazjenti b'kolite ulċerattiva.

Effetti ematoloġiċi

F'FINCH 1, 2, u 3 fil-pazjenti b'artrite rewmatojde, it-trattament b'filgotinib kien assoċjat ma' zieda żgħira u temporanja fl-ALC medju li baqa' fi hdan il-meded ta' referenza normali u b'mod gradwali reġa' lura għal-livelli fil-linja bażi jew viċin tagħhom bi trattament kontinwu sa ġimgħa 12. F'FINCH 1, 2, u 3, il-valuri medjani tal-emoglobina baqgħu stabbli fi hdan il-medda normali sa 24 ġimgħa ta' trattament b'filgotinib. Sehh tnaqqis żgħir fl-għadd medjan tal-plejtlits fl-ewwel 4 ġimgħat tat-trattament b'filgotinib u baqa' stabbli wara dan sa 24 ġimgħa. L-għadd medjan tal-plejtlits baqa' fi hdan il-medda normali.

F'SELECTION, fil-pazjenti b'kolite ulċerattiva, il-valuri medjana tal-emoglobina baqgħu stabbli sa 58 ġimgħa ta' trattament b'filgotinib.

Proteina C-reactive

Gie osservat tnaqqis fil-proteina C-reactive (CRP, *C-reactive protein*) fis-serum sa minn ġimagħtejn wara l-bidu tat-trattament b'filgotinib u nżamm sa 24 ġimgħa ta' trattament fil-pazjenti b'artrite rewmatojde u sa 58 ġimgħa ta' trattament fil-pazjenti b'kolite ulċerattiva.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatojde

L-effikaċja u s-sigurtà ta' filgotinib darba kuljum ġew evalwati fi tliet studji ta' Fażi 3 (FINCH 1, 2, u 3). Dawn kienu studji *randomised*, double-blind u b'aktar minn ċentru wieħed f'pazjenti b'artrite rewmatojde attiva moderata sa severa ddijanostikata skont il-kriterji tal-2010 tal-American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR).

FINCH 1 kien studju ta' 52 ġimgha f'1 755 pazjent b'artrite rewmatojde li ma kellhomx rispons adegwat għal MTX. Il-pazjenti rċewew filgotinib 200 mg darba kuljum, filgotinib 100 mg darba kuljum, adalimumab kull ġimagħtejn, jew placebo, dawn kollha miżjuda ma' MTX stabbli fl-isfond. Fil-ġimgha 24, il-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo ġew *randomised* mill-ġdid għal filgotinib 100 mg jew 200 mg darba kuljum sal-ġimgha 52. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 fil-ġimgha 12.

FINCH 2 kien studju ta' 24 ġimgha f'448 pazjent b'artrite rewmatojde li ma kellhomx rispons adegwat għal bDMARDs. Il-pazjenti rċewew filgotinib 200 mg darba kuljum, filgotinib 100 mg darba kuljum, jew placebo, dawn kollha b'doża fl-isfond stabbli kontinwa ta' DMARD(s) sintetika/ċi konvenzjonali (csDMARD[s], *conventional synthetic DMARD(s)*: MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine, jew leflunomide). Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 fil-ġimgha 12.

FINCH 3 kien studju ta' 52 ġimgha f'1 249 pazjent b'artrite rewmatojde li qatt ma kienu hađu terapija b'MTX qabel. Il-pazjenti rċewew filgotinib 200 mg darba kuljum flimkien ma' MTX darba fil-ġimgha, filgotinib 100 mg darba kuljum flimkien ma' MTX darba fil-ġimgha, filgotinib 200 mg (monoterapija) darba kuljum, jew MTX (monoterapija) darba fil-ġimgha. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 fil-ġimgha 24.

Rispons kliniku

Ġew osservati rati ta' rispons oġhla mqabbla ma' placebo jew MTX fil-ġimgha 2 għal ACR20, u r-risponsi nżammu sa ġimgha 52.

It-trattament b'filgotinib 200 mg wassal għal titjib fil-komponenti ACR individwali kollha, inklużi għadd ta' ġogi sensitivi u minfuħa, valutazzjonijiet globali mill-pazjent u mit-tabib, l-Indiċi ta' Dizabilità skont il-Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), valutazzjoni tal-uġiġh u CRP ta' sensittività għolja, meta mqabbel mal-placebo jew MTX. Fi tnejn mill-istudji ta' Fażi 3 (FINCH 1 u FINCH 2), il-paragun (imqabbel ma' placebo) twettaq apparti dak ta' MTX jew csDMARD(s) (ara hawn fuq).

Attività baxxa tal-marda u remissjoni

Matul l-istudji ta' Fażi 3, proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'filgotinib 200 mg flimkien ma' MTX jew csDMARD oħra kiseb attività baxxa tal-marda u/jew remissjoni (DAS28-CRP ≤ 3.2 u DAS28-CRP < 2.6) fil-ġimghat 12 u 24 meta mqabbel mal-placebo jew MTX. Filgotinib 200 mg ma kienx inferjuri għal adalimumab fil-ġimgha 12 għal DAS28-CRP ≤ 3.2 f'FINCH 1 (Tabella 3).

Tabella 3: Rispons kliniku fil-ġimghat 12, 24 u 52 f'FINCH 1, 2, u 3

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Qatt ma kienu hadu MTX qabel			
Trattament	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Ġimgha											
ACR20 (perċentwali ta' pazjenti)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	-	-	-	-	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (perċentwali ta' pazjenti)											
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 (perċentwali ta' pazjenti)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	-	-	-	-	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP ≤ 3.2 (perċentwali ta' pazjenti)											
12	50***##	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††§§§¶¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	-	-	-	-	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP < 2.6 (perċentwali ta' pazjenti)											
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, bidla mil-linja bażi (medja)											
12	-26.0†††	-23.3†††	-23.5	-20.3	-26.2†††	-23.8†††	-17.3	-27.8†††	-26.1†††	-27.5†††	-22.7
24	-30.6†††	-28.6†††	-28.4	-26.3	-30.9†††	-27.8††	-25.4	-31.3†††	-30.0†††	-31.3†††	-28.2
52	-32.9	-30.9	-31.6	-	-	-	-	-33.8†††	-31.9†	-33.6†††	-31.2

ADA: adalimumab; bDMARD: *biologic DMARD* (DMARD bijoloġika); csDMARD: *conventional synthetic DMARD* (DMARD sintetika konvenzjonali); DMARD: *disease-modifying anti-rheumatic drug* (medicina antirewmatika li timmodifika l-marda); FIL: filgotinib; IR: *inadequate responder* (persuna li ma rrispondietx b'mod adegwat); mono: monoterapija; MTX: methotrexate; PBO: placebo.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ kontra placebo (kontra MTX għal FINCH 3) (differenza statistikament sinifikanti b'aġġustament għall-multipliċità).

† $p \leq 0.05$; †† $p \leq 0.01$; ††† $p \leq 0.001$ kontra placebo (kontra MTX għal FINCH 3) (valur p nominali).

$p \leq 0.05$; ## $p \leq 0.01$; ### $p \leq 0.001$ kontra adalimumab għal FINCH 1 (test tan-nuqqas ta' inferjorità, differenza statistikament sinifikanti b'aġġustament għall-multipliċità) (analizzat għal DAS28-CRP ≤ 3.2 u < 2.6 b'paragun b'pari biss).

§ $p \leq 0.05$; §§ $p \leq 0.01$; §§§ $p \leq 0.001$ kontra adalimumab għal FINCH 1 (test tan-nuqqas ta' inferjorità, valur p nominali) (analizzat għal DAS28-CRP ≤ 3.2 u < 2.6 b'paragun b'pari biss).

¶ $p \leq 0.05$; ¶¶ $p \leq 0.01$; ¶¶¶ $p \leq 0.001$ kontra adalimumab għal FINCH 1 (test tas-superjorità, valur p nominali) (analizzat għal ACR20/50/70, u DAS28-CRP ≤ 3.2 u < 2.6 b'paragun b'pari biss).

Nota: Twettqu paraguni apparti dawk ta' sfond stabbli ta' MTX (FINCH 1) jew csDMARD(s) (FINCH 2).

Rispons radjografiku

L-inibizzjoni tal-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi strutturali ġiet evalwata bl-użu tal-Punteġġ Sharp Totali mmodifikat (mTSS, *modified Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tal-erożjoni u l-punteġġ tat-tidjiq tal-ispazju tal-ġogi, fil-ġimghat 24 u 52 f'FINCH 1 u FINCH 3.

F'pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat għal MTX, it-trattament b'filgotinib flimkien ma' MTX wassal għal inibizzjoni statistikament sinifikanti tal-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi strutturali meta mqabbel mal-plaċebo flimkien ma' MTX fil-ġimgħa 24 (Tabella 4). Analizi tal-punteġġi tal-erożjoni u tat-tidjiq tal-ispazju tal-ġogi kienu konsistenti mal-punteġġi globali.

Tabella 4: Rispons radjografiku fil-ġimgħat 24 u 52 f'FINCH 1 u 3

Trattament	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Qatt ma kienu hađu MTX qabel			
	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
Ġimgħa								
Punteġġ Sharp Totali mmodifikat (mTSS, <i>Modified Total Sharp Score</i>), bidla medja (SD) mil-linja bażi								
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)
Proporzjon ta' pazjenti mingħajr progressjoni radjografika ^a								
24	88% ^{**}	86%	86%	81%	81% [†]	77%	83% [†]	72%
52	88%	81%	82%	-	81% ^{††}	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: *inadequate responder* (rispons mhux adegwat); mono: monoterapija; MTX: methotrexate; PBO: plaċebo.

a L-ebda progressjoni ddefinita bħala bidla fl-mTSS ta' ≤ 0 .

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ kontra plaċebo (differenza statistikament sinifikanti b'agġustament għall-multiplikità).

† $p \leq 0.05$; †† $p \leq 0.01$; ††† $p \leq 0.001$ kontra plaċebo (kontra MTX għal FINCH 3) (valur p nominali).

Ir-rispons tal-funzjoni fiżika u r-riżultati relatati mas-saħħa

It-trattament b'filgotinib 200 mg wassal għal titjib sinifikanti fil-funzjoni fiżika, kif imkejla minn bidla mil-linja bażi f'HAQ-DI (Tabella 5).

Tabella 5: Bidla medja mil-linja baži f'HAQ-DI fil-ġimghat 12, 24 u 52 f'FINCH 1, 2, u 3

Trattament	Bidla medja mil-linja baži										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Qatt ma kienu ħadu MTX qabel			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	AD A	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MT X
	+ MTX				+ csDMARD			X	X	mono	X
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Ġimgha											
Indiċi ta' Diżabilità skont il-Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Sahħa (HAQ-DI, <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>)											
Punteġġ fil-linja baži	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	-0.4 2	-0.55***	-0.48***	-0.2 3	-0.85†††	-0.77†††	-0.76†††	-0.61
24	-0.82†††	-0.75†††	-0.78	-0.6 2	-0.75†††	-0.60††	-0.4 2	-0.94***	-0.90**	-0.89†	-0.79
52	-0.93	-0.85	-0.85	-	-	-	-	-1.00†††	-0.97	-0.95†	-0.88

ADA: adalimumab; bDMARD: *biologic DMARD* (DMARD bijoloġika); csDMARD: *conventional synthetic DMARD* (DMARD sintetika konvenzjonali); DMARD: *disease-modifying antirheumatic drug* (medicina antirewmatika li timmodifika l-marda); FIL: filgotinib; IR: *inadequate responder* (persuna li ma rrispondietx b'mod adegwat); mono: monoterapija; MTX: methotrexate; PBO: placebo.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ kontra placebo (differenza statistikament sinifikanti b'agġustament għall-multiplikità).

† $p \leq 0.05$; †† $p \leq 0.01$; ††† $p \leq 0.001$ kontra placebo (kontra MTX għal FINCH 3) (valur p nominali).

Ir-riżultati tal-istat tas-saħħa kienu evalwati minn stħarriġ dwar is-saħħa ta' Forma Qasira (SF-36, *Short Form health survey*). Il-pazjenti ttrattati b'filgotinib 200 mg flimkien ma' MTX jew csDMARD ohra wrew titjib numerikament akbar mil-linja baži fil-punteġġ tas-sommarju tal-komponent fiżiku ta' SF-36 kif ukoll fil-punteġġ tal-Valutazzjoni Funzjonali tat-Terapija ta' Marda Kronika-Gheja (FACIT-Fatigue, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) fil-ġimghat 12 u 24 meta mqabbel mal-placebo flimkien ma' MTX/csDMARD jew MTX.

Effikaċja fit-tul

DARWIN 3 kien studju ta' estensjoni open-label fit-tul ta' pazjenti li pparteċipaw f'wieħed mill-istudji originaturi DARWIN 1 jew DARWIN 2 (filgotinib kontra placebo, bi jew mingħajr MTX) u li fl-opinjoni tal-investigatur setgħu jibqgħu jibbenefikaw minn trattament b'filgotinib. Kienu inklużi total ta' 739 pazjent. It-tul ta' żmien medjan ta' segwitu kien ta' 5.4 snin b'massimu ta' 8 snin. L-użu ta' MTX fl-istess waqt fi kwalunkwe punt ta' żmien matul DARWIN 3 ġie rappurtat għal 70% tal-individwi.

Fil-ġimgha 396, ir-rati ta' rispons ta' ACR20/50/70 kienu ta' 87.3%/65.4%/47.8% fost il-pazjenti li baqgħu fuq filgotinib bi jew mingħajr MTX (N=228/739). Ir-rati ta' DAS28 (CRP) ≤ 3.2 attività baxxa tal-marda u DAS28 (CRP) < 2.6 remissjoni klinika kienu ta' 75.5% u 62.8% fil-ġimgha 396 fost il-pazjenti li baqgħu fuq filgotinib bi jew mingħajr MTX (N=196/739).

Kolite ulċerattiva

L-effikaċja u s-sigurtà ta' filgotinib darba kuljum ġew evalwati fi studju kkombinat *randomised, double-blind*, ikkontrollat bil-placebo ta' Fażi 2b/3 (SELECTION) f'pazjenti b'kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever (Punteġġ tal-Klinika Mayo ta' 6 sa 12; subpunteġġ tal-endoskopija ta' ≥ 2 ;

subpunteġġ tal-fsada mir-rektum ta' ≥ 1 ; subpunteġġ tal-frekwenza ta' ppurgar ta' ≥ 1 ; u subpunteġġ tal-Valutazzjoni Globali tat-Tabib ta' ≥ 2). SELECTION kien jinkludi żewġ studji ta' induzzjoni (UC-1 u UC-2) segwiti minn studju ta' manteniment (UC-3), b'tul totali ta' 58 ġimgħa ta' terapija. Il-pazjenti thallew jużaw dozi stabbli ta' terapiji konkomitanti għal kolite ulċerattiva, inklużi aminosalicylates orali, kortikosteroidi orali (doża ekwivalenti għal prednisone sa 30 mg/jum), u immunomodulatori (azathioprine, 6-MP, jew methotrexate).

UC-1 kien studju ta' induzzjoni ta' 11-il ġimgħa f'659 pazjent b'kolite ulċerattiva li qatt ma kienu ħadu terapija bijoloġika qabel u li kellhom rispons inadegwat, telf tar-rispons, jew intolleranza għal kortikosteroidi jew immunomodulatori. Il-pazjenti rċewew filgotinib 200 mg darba kuljum (N = 245), filgotinib 100 mg darba kuljum (N = 277), jew placebo (N = 137). Fil-linja bażi, 56% tal-pazjenti kellhom subpunteġġ endoskopiku ta' ≥ 3 ; 24% kienu qed jirċievu kortikosteroidi orali biss, 23% immunomodulatori biss, 7% kortikosteroidi u immunomodulatori, u 47% la kortikosteroidi u lanqas immunomodulatori.

UC-2 kien studju ta' induzzjoni ta' 11-il ġimgħa f'689 pazjent b'kolite ulċerattiva li kellhom esperjenza ta' bijoloġiċi u kellhom rispons inadegwat, telf tar-rispons, jew intolleranza għal imblokkatur tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur (TNF, *tumour necrosis factor*) jew għal vedolizumab. Il-pazjenti rċewew filgotinib 200 mg darba kuljum (N = 262), filgotinib 100 mg darba kuljum (N = 285), jew placebo (N = 142). Fil-linja bażi, 78% tal-pazjenti kellhom subpunteġġ endoskopiku ta' ≥ 3 ; 85% ma kienx ħadem fuqhom mill-inqas imblokkatur wieħed preċedenti ta' TNF, 52% ma kienx ħadem fuqhom vedolizumab, u 43% ma kienx ħadem fuqhom mill-inqas imblokkatur wieħed ta' TNF u vedolizumab; 36% kienu qed jirċievu kortikosteroidi orali biss, 13% immunomodulatori biss, 10% kortikosteroidi u immunomodulatori, u 41% la kienu qed jirċievu kortikosteroidi u lanqas immunomodulatori.

Il-punt finali primarju għal UC-1 u UC-2 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni klinika fil-ġimgħa 10. Ir-remissjoni klinika kienet iddefinita bħala subpunteġġ tal-endoskopija tal-MCS ta' 0 jew 1 (subpunteġġ tal-endoskopija ta' 0 ddefinit bħala normali jew marda inattiva u subpunteġġ ta' 1 iddefinit bħala preżenza ta' eritema, disinn vaskulari mnaqqas, u l-ebda frijabilità), subpunteġġ tal-fsada mir-rektum ta' 0 (l-ebda fsada mir-rektum), u mill-inqas tnaqqis ta' punt wieħed fis-subpunteġġ tal-frekwenza ta' ppurgar mil-linja bażi biex jinkiseb 0 jew 1. Il-punti finali sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu jinkludu remissjoni tal-MCS, remissjoni endoskopika, u remissjoni istoloġika fil-ġimgħa 10.

UC-3 kien studju ta' manteniment ta' 47 ġimgħa f'558 pazjent b'kolite ulċerattiva li kisbu rispons kliniku jew remissjoni fil-ġimgħa 10 minn filgotinib f'UC-1 (N = 320) jew UC-2 (N = 238). Ir-rispons kliniku kien iddefinit bħala tnaqqis fl-MCS ta' ≥ 3 punti u tnaqqis ta' $\geq 30\%$ mil-linja bażi, bi tnaqqis fl-istess waqt fis-subpunteġġ tal-fsada mir-rektum ta' $\geq$ punt wieħed jew subpunteġġ assolut tal-fsada mir-rektum ta' 0 jew 1. Il-pazjenti kienu *randomised* mill-ġdid fil-ġimgħa 11 biex jirċievu d-doża ta' induzzjoni tagħhom ta' filgotinib jew placebo sal-ġimgħa 58. Bħal f'UC-1 u UC-2, il-pazjenti thallew jużaw dozi stabbli ta' aminosalicylates jew immunomodulatori orali; madankollu, kien meħtieġ it-tnaqqis bil-mod għax-xejn tal-kortikosteroidi tliet ġimgħat wara li ddahhlu f'dan l-istudju. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni klinika fil-ġimgħa 58. Il-punti finali sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu remissjoni tal-MCS, remissjoni klinika sostnuta, remissjoni klinika b'6 xhur mingħajr kortikosteroidi, remissjoni endoskopika, u remissjoni istoloġika fil-ġimgħa 58.

Riżultati kliniċi

Matul l-istudji UC-1 u UC-2, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg kisbu remissjoni klinika fil-ġimgħa 10 meta mqabbel mal-placebo (Tabella 6). Proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti li qatt ma kienu ħadu bijoloġiċi qabel (UC-1) li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg kisbu remissjoni tal-MCS, remissjoni endoskopika, u remissjoni istoloġika fil-ġimgħa 10 meta mqabbel mal-placebo (Tabella 6).

L-effikaċja fil-grupp ta' filgotinib 100 mg meta mqabbel mal-placebo ma kinitx statistikament sinifikanti fil-ġimgħa 10 la f'UC-1 u lanqas f'UC-2.

Tabella 6: Proporzjon ta' pazjenti li lahqu l-punti finali tal-effikaċja fil-ġimgha 10 fl-istudju ta' induzzjoni UC-1 u UC-2

Punt finali n (%)	UC-1 Qatt ma kienu hađu bijoloġiċi qabel N = 659			UC-2 Esperjenza ta' bijoloġiċi ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Plaċebo N = 137	Differenza fit-trattament u CI ta' 95%	FIL 200 mg N = 262	Plaċebo N = 142	Differenza fit- trattament u CI ta' 95%
Remissjoni klinika ^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
La hađem fuqhom TNF u lanqas vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6.7%)	1/64 (1.6%)	-
Remissjoni tal- MCS ^d	60 (24.5%)	17 (12.4%)	12.1% (3.8%, 20.4%) p = 0.0053	25 (9.5%)	6 (4.2%)	5.3% (-0.1%, 10.7%)
Remissjoni endoskopika ^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%)
Remissjoni istoloġika ^f	86 (35.1%)	22 (16.1%)	19.0% (9.9%, 28.2%) p < 0.0001	52 (19.8%)	12 (8.5%)	11.4% (4.2%, 18.6%)

CI: *Confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); FIL: filgotinib; MCS: *Mayo Clinic Score* (Punteġġ tal-Klinika Mayo).

- a Esperjenza ta' bijoloġiċi = Pazjenti li qabel urew rispons inadegwat, telf tar-rispons għal, jew intolleranza għal imblokkatur ta' TNF jew għal vedolizumab.
- b Punt finali primarju. Remissjoni klinika kienet iddefinita bħala subpunteġġ tal-endoskopija tal-MCS ta' 0 jew 1 (subpunteġġ tal-endoskopija ta' 0 ddefinit bħala normali jew marda inattiva u subpunteġġ ta' 1 iddefinit bħala preżenza ta' eritema, disinn vaskulari mnaqqas, u l-ebda frijabilità), subpunteġġ tal-fsada mir-rektum ta' 0 (l-ebda fsada mir-rektum), u mill-inqas tnaqqis ta' punt wieħed fis-subpunteġġ tal-frekwenza ta' ppurgar mil-linja bażi biex jinkiseb 0 jew 1.
- c Analizi tas-sottogrupp abbażi ta' pazjenti li ma hađimx fuqhom trattament minn qabel b'imblokkatur ta' TNF kif ukoll b'vedolizumab.
- d Remissjoni tal-MCS kienet iddefinita bħala MCS ta' ≤ 2 bl-ebda subpunteġġ individwali ta' > 1 .
- e Remissjoni endoskopika kienet iddefinita bħala subpunteġġ endoskopiku tal-MCS ta' 0.
- f Remissjoni istoloġika ġiet evalwata bl-użu ta' punteġġi istoloġiċi ta' Geboes u kienet iddefinita bħala Grad 0 ta' ≤ 0.3 , Grad 1 ta' ≤ 1.1 , Grad 2a ta' $\leq 2A.3$, Grad 2b ta' 2B.0, Grad 3 ta' 3.0, Grad 4 ta' 4.0, u Grad 5 ta' 5.0.

Il-proporzjon ta' pazjenti f'UC-1 u UC-2 li kisbu rispons kliniku kien ta' 66.5% u 53.1%, rispettivament, għall-pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg meta mqabbel ma' 46.7% u 17.6%, rispettivament, għall-pazjenti li kienu qed jirċievu l-plaċebo fil-ġimgha 10.

Fl-istudju ta' manteniment (UC-3), proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg jew filgotinib 100 mg kisbu remissjoni klinika fil-ġimgha 58 meta mqabbla mal-plaċebo. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni klinika huwa muri fit-Tabella 7. Proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg kisbu remissjoni tal-MCS, remissjoni klinika sostnuta, remissjoni klinika b'6 xhur mingħajr kortikosteroidi, remissjoni endoskopika, u remissjoni istoloġika fil-ġimgha 58 meta mqabbel mal-plaċebo.

Ir-riżultati sekondarji ewlenin tal-effikaċja għat-trattament b'filgotinib 100 mg meta mqabbel mal-plaċebo ma kinux statistikament sinifikanti fil-ġimgha 58.

Tabella 7: Proporzjon ta' pazjenti li laħqu l-punti finali tal-effikaċja fil-ġimgha 58 fl-istudju ta' manteniment UC-3

Punt finali n (%)	Induzzjoni b'FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Plaċebo N = 98	Differenza fit- trattament u CI ta' 95%
Remissjoni klinika^{a b}	74 (37.2%)	11 (11.2%)	26.0% (16.0%, 35.9%) p < 0.0001
Qatt ma kienu ħadu bijoloġiċi qabel	52/107 (48.6%)	9/54 (16.7%)	-
Esperjenza ta' bijoloġiċi	22/92 (23.9%)	2/44 (4.5%)	-
Remissjoni tal-MCS^c	69 (34.7%)	9 (9.2%)	25.5% (16.0%, 35.0%) p < 0.0001
Remissjoni klinika sostnuta^{d b}	36 (18.1%)	5 (5.1%)	13.0% (5.3%, 20.6%) p = 0.0024
Qatt ma kienu ħadu bijoloġiċi qabel	25/107 (23.4%)	4/54 (7.4%)	-
Esperjenza ta' bijoloġiċi	11/92 (12.0%)	1/44 (2.3%)	-
Remissjoni klinika b'6 xhur mingħajr kortikosterojdi^{e b}	25/92 (27.2%)	3/47 (6.4%)	20.8% (7.7%, 33.9%) p = 0.0055
Qatt ma kienu ħadu bijoloġiċi qabel	18/43 (41.9%)	2/22 (9.1%)	-
Esperjenza ta' bijoloġiċi	7/49 (14.3%)	1/25 (4.0%)	-
Remissjoni endoskopika^f	31 (15.6%)	6 (6.1%)	9.5% (1.8%, 17.1%) p = 0.0157
Remissjoni istoloġika^g	76 (38.2%)	13 (13.3%)	24.9% (14.6%, 35.2%) p < 0.0001

CI: *Confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); FIL: filgotinib; MCS: *Mayo Clinic Score* (Punteġġ tal-Klinika Mayo).

a Punt finali primarju. Remissjoni klinika kienet iddefinita bħala subpunteġġ tal-endoskopija tal-MCS ta' 0 jew 1 (subpunteġġ tal-endoskopija ta' 0 ddefinit bħala normali jew marda inattiva u subpunteġġ ta' 1 iddefinit bħala preżenza ta' eritema, disinn vaskulari mnaqqas, u l-ebda frijabilità), subpunteġġ tal-

fsada mir-rektum ta' 0 (l-ebda fsada mir-rektum), u mill-inqas tnaqqis ta' punt wiehed fis-subpuntegħ tal-frekwenza ta' ppurgar mil-linja bażi tal-induzzjoni biex jinkiseb 0 jew 1.

- b) Analizi tas-sottogrupp abbażi tal-partecipazzjoni tal-pazjenti f'UC-1 (qatt ma kienu hađu bijoloġiċi qabel) jew UC-2 (esperjenza ta' bijoloġiċi; imblokkatur ta' TNF u/jew vedolizumab).
- c) Remissjoni tal-MCS kienet iddefinita bħala MCS ta' ≤ 2 bl-ebda subpuntegħ individwali ta' > 1 .
- d) Remissjoni klinika sostnuta kienet iddefinita bħala remissjoni klinika kemm fil-ġimgħa 10 kif ukoll fil-ġimgħa 58.
- e) Remissjoni klinika b'6 xhur mingħajr kortikosteroidi kienet iddefinita bħala remissjoni klinika fil-ġimgħa 58 fil-pazjenti li kienu fuq kortikosteroidi fil-linja bażi ta' UC-3 u li ma kinux qed jirċievu kortikosteroidi għal mill-inqas 6 xhur qabel il-ġimgħa 58.
- f) Remissjoni endoskopika kienet iddefinita bħala subpuntegħ endoskopiku tal-MCS ta' 0.
- g) Remissjoni istoloġika giet evalwata bl-użu ta' punteggħi istoloġiċi ta' Geboes u kienet iddefinita bħala Grad 0 ta' ≤ 0.3 , Grad 1 ta' ≤ 1.1 , Grad 2a ta' $\leq 2A.3$, Grad 2b ta' $\leq 2B.0$, Grad 3 ta' ≤ 3.0 , Grad 4 ta' ≤ 4.0 , u Grad 5 ta' ≤ 5.0 .

Rispons endoskopiku

Ir-rispons endoskopiku kien iddefinit bħala subpuntegħ endoskopiku ta' 0 jew 1. Fil-ġimgħa 10, il-proporzjon ta' pazjenti f'UC-1 u UC-2 li kisbu rispons endoskopiku kien ta' 33.9% u 17.2%, rispettivament, għall-pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg meta mqabbel ma' 20.4% u 7.7%, rispettivament, għall-pazjenti li kienu qed jirċievu l-plaċebo. F'UC-3, 40.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg kontra 15.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-plaċebo kisbu rispons endoskopiku fil-ġimgħa 58.

Riżultati tal-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL, Health-related quality of life)

Il-pazjenti li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg irrappurtaw żidiet (titjib) fit-total u fil-punteggħi tal-erba' oqsma kollha tal-Kwestjonarju dwar il-Marda Infjammatorja tal-Musrana ([IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*] sintomi tal-musrana, funzjoni sistemika, funzjoni emozzjonali u funzjoni soċjali) fil-ġimgħa 10 f'UC-1 u UC-2, u fil-ġimgħa 58 f'UC-3.

Studju ta' estensjoni fit-tul

Il-pazjenti li ma kisbux rispons kliniku jew remissjoni fil-ġimgħa 10 f'UC-1 jew UC-2 kellhom l-għażla li jirċievu filgotinib 200 mg *open-label* fl-istudju SELECTION LTE. Wara 12-il ġimgħa ta' trattament addizzjonali b'filgotinib 200 mg fl-istudju SELECTION LTE, il-proporzjon ta' pazjenti minn UC-1 u UC-2 li kisbu remissjoni tal-MCS parzjali kien ta' 17.1% (12/70) u 16.7% (15/90), rispettivament u rispons tal-MCS parzjali nkiseb minn 65.7% (46/70) u 62.2% (56/90), rispettivament. Ir-remissjoni tal-MCS parzjali giet iddefinita bħala MCS parzjali ta' ≤ 1 u r-rispons tal-MCS parzjali gie ddefinit bħala tnaqqis ta' ≥ 2 fl-MCS parzjali u tnaqqis ta' mill-inqas 30% mill-puntegħ ta' induzzjoni fil-linja bażi, bi tnaqqis fl-istess waqt ta' ≥ 1 fis-subpuntegħ tal-fsada mir-rektum jew subpuntegħ assolut tal-fsada mir-rektum ta' 0 jew 1.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiffieriet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'filgotinib f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' artrite idjopatika kronika (inklużi artrite rewmatojde, ankylosing spondylarthritis, artrite psorjatika, u artrite idjopatika fil-minorenni) u f'kolite ulċerattiva (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti orali, filgotinib gie assorbit malajr u l-oġġla konċentrazzjoni medjana tiegħu fil-plażma giet osservata sagħtejn sa 3 sigħat wara d-doża wara dożaġġ multiplu; l-oġġla konċentrazzjonijiet medjana fil-plażma tal-metabolit primarju tiegħu GS-829845 ġew osservati 5 sigħat wara d-doża wara dożaġġ multiplu. L-esponimenti (AUC) u s- C_{max} ta' filgotinib u GS-829845 kienu simili f'individwi adulti

f'saħħithom u f'pazjenti b'artrite rewmatojde u kolite ulċerattiva. L-esponimenti (AUC) u s-C_{max} ta' filgotinib u GS-829845 huma proporzjonali mad-doża fuq il-medda tad-doża terapewtika. Il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' filgotinib jinkisbu fi 2 - 3 ijiem b'akkumulazzjoni negligibbli wara għoti darba kuljum. Il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' GS-829845 jinkisbu fi żmien 4 ijiem b'akkumulazzjoni ta' madwar darbtejn wara dożaġġ darba kuljum ta' filgotinib.

Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponimenti meta filgotinib ingħata ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham jew b'kontenut baxx ta' xaham meta mqabbel ma' stat ta' sawm. Filgotinib jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

L-esponimenti fi stat fiss ta' filgotinib u GS-829845 huma pprovduti fit-Tabella 8.

Tabella 8: Il-parametri farmakokinetiċi ta' doża multipla ta' filgotinib u GS-829845 wara għoti orali ta' filgotinib 200 mg mal-ikel jew fuq stonku vojta fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti

Parametru Medja (%CV)	Artrite rewmatojde ^a		Kolite ulċerattiva ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C _{max} (µg/mL)	2.15 (48.1)	4.43 (29.3)	2.12 (50.3) ^e	4.02 (30.5) ^e
AUC _{tau} (µg•siegħa/mL)	6.77 (43.7)	83.2 (27.3)	6.15 (28.1) ^f	72.1 (33.9) ^g

CV: *coefficient of variation* (koeffiċjent tal-varjazzjoni).

a Mill-analiżi PK intensivi tal-istudji FINCH 1, FINCH 2, u FINCH 3 f'pazjenti b'artrite rewmatojde li kienu qed jirċievu 200 mg filgotinib darba kuljum.

b Mill-analiżi PK intensivi tal-istudju SELECTION f'pazjenti b'kolite ulċerattiva li kienu qed jirċievu filgotinib 200 mg darba kuljum.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribuzzjoni

L-irbit ta' filgotinib u GS-829845 mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa baxx (irbit ta' 55 - 59% u 39 - 44%, rispettivament). Il-proporzjon tad-demem għall-plażma ta' filgotinib varja minn 0.85 sa 1.1 u dan jindika li m'hemm l-ebda distribuzzjoni preferenzjali ta' filgotinib u GS-829845 fiċ-ċelluli tad-demem. Filgotinib u GS-829845 huma sottostrati tat-trasportatur ta' P-gp.

Bijotrasformazzjoni

Fil-biċċa l-kbira, filgotinib jiġi mmetabolizzat b'madwar 9.4% u 4.5% ta' doża mogħtija mill-ħalq tigi rkuprata bħala filgotinib mhux mibdul fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Filgotinib huwa mmetabolizzat primarjament minn CES2, u b'mod inqas minn CES1. Kemm CES2 kif ukoll CES1 jiffurmaw GS-829845, metabolit li jiċċirkola attiv li huwa madwar 10 darbiet inqas b'saħħtu mis-sustanza originali. Fi studju farmakoloġiku kliniku, filgotinib u GS-829845 ammontaw għall-maġġoranza tar-radjoattività li tiċċirkola fil-plażma (2.9% u 92%, rispettivament). Ma għie identifikat l-ebda metabolit maġġuri ieħor.

Peress li kemm filgotinib kif ukoll GS-829845 jikkontribwixxu għall-effikaċja, l-esponimenti tagħhom għew ikkombinati f'parametru wieħed, AUC_{eff}. AUC_{eff} hija t-total tal-AUC ta' filgotinib u GS-829845, ikkoreġut għall-piżijiet molekulari u l-qawwiet rispettivi tagħhom.

Eliminazzjoni

Madwar 87% tad-doża mogħtija giet eliminata fl-awrina bħala filgotinib u l-metaboliti tiegħu, filwaqt li 15% tad-doża giet eliminata fl-ippurgar. GS-829845 ammonta għal madwar 54% u 8.9% tad-doża rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Il-*half-lives* terminali medji ta' filgotinib u GS-829845 kienu ta' madwar 7 u 19-il siegħa, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Piż, sess, razza, u età

Il-piż tal-ġisem, is-sess, ir-razza, u l-età ma kellhomx effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika (AUC) ta' filgotinib jew GS-829845.

Anzjani

Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponimenti medji għal filgotinib u GS-829845 (AUC u C_{max}) bejn pazjenti akbar b'età ta' ≥ 65 sena meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'età ta' < 65 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' filgotinib u GS-829845 ma kinitx affettwata f'individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi (CrCl 60 sa < 90 mL/min). Ġew osservati żidiet fl-esponimenti (AUC) għal filgotinib, GS-829845, u AUC_{eff} ikkombinata ($\leq$ darbtejn) f'individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 sa < 60 mL/min). F'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (CrCl 15 sa < 30 mL/min), l-esponiment għal filgotinib (AUC) żdied b'2.2 darbiet u l-esponiment għal GS-829845 żdied b'mod sinifikanti bi 3.5 darbiet li jwassal għal żieda ta' 3 darbiet fl- AUC_{eff} . Il-farmakokinetika ta' filgotinib ma gietx studjata f'individwi b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl < 15 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Ma giet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponimenti (AUC) għal filgotinib u GS-829845 individwalment, jew fl-esponiment ikkombinat tagħhom (AUC_{eff}), f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B). Il-farmakokinetika ta' filgotinib ma gietx studjata f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

Effett ta' filgotinib fuq prodotti mediċinali oħra

Interazzjonijiet potenzjali bejn filgotinib u prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt huma elenkati fit-Tabella 9 hawn taht (żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", u l-ebda bidla bħala "↔"; il-limiti tal-ebda effett huma 70 - 143% sakemm ma jkunx indikat mod ieħor).

Tabella 9: Studji dwar interazzjonijiet b'filgotinib ¹

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi/Mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' filgotinib
<i>SUSTANZI KONTRA L-INFEZZJONIJIET</i>		
Sustanzi kontra l-mikobatterja		
Rifampicin (600 mg darba kuljum) ² (Induzzjoni ta' P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C _{max} : ↓ 19% AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33%	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
Sustanzi kontra l-fungi		
Itraconazole (200 mg doża wahda) ³ (Inibizzjoni ta' P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21%	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
<i>SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDU GASTRIKU</i>		
Famotidine (40 mg darbtejn kuljum) ² (Iżid il-pH gastrika)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
Omeprazole (40 mg darba kuljum) ² (Iżid il-pH gastrika)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
<i>INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE</i>		
Atorvastatin (40 mg doża wahda) ⁴ (Inibizzjoni ta' CYP3A4/ OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hydroxy-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi/Mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' filgotinib
Pravastatin (40 mg doża waħda) ⁴ (Inibizzjoni ta' OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
Rosuvastatin (10 mg doża waħda) ⁴ (Inibizzjoni ta' OATP u BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
SUSTANZI ORALI KONTRA D-DIJABETE		
Metformin (850 mg doża waħda) ⁴ (Inibizzjoni ta' OCT2, MATE1, u MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Ethinyl estradiol (0.03 mg doża waħda)/Levonorgestrel (0.15 mg doża waħda) ⁴	Ethinyl estradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.
SEDATTIVI/SUSTANZI IPNOTIĊI		
Midazolam (2 mg doża waħda) ^{4,5} (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta jingħataw flimkien.

GS-829845: metabolit primarju ta' filgotinib.

- 1 L-istudji kollha dwar l-interazzjoni twettqu f'voluntiera f'saħħithom.
- 2 L-istudju twettaq b'filgotinib 200 mg doża waħda.
- 3 L-istudju twettaq b'filgotinib 100 mg doża waħda.
- 4 L-istudju twettaq b'filgotinib 200 mg darba kuljum.
- 5 Il-limiti tal-bijoequivalenza huma 80 - 125% għal midazolam u 1'OH-midazolam.
- 6 Peress li kemm filgotinib kif ukoll GS-829845 jikkontribwixxu għall-effikaċja, l-esponimenti tagħhom ġew ikkombinati f'parametru wiehed, AUC_{eff}. AUC_{eff} hija l-AUC ikkombinata ta' filgotinib u GS-829845, aġġustata għall-piżijiet molekulari u l-qawwiet rispettivi tagħhom.

Il-potenzjal li filgotinib jaffettwa prodotti mediċinali ohra

Data *in vitro* tindika li filgotinib u GS-829845 ma jinibixxux l-attività ta' dawn li ġejjin: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, u UGT2B7 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Il-potenzjal li filgotinib jinduċi metabolizmu medjat mir-riċettur li jikkostitwixxi androstane (CAR, *constitutive androstane receptor*) ta' CYP2B6 *in vivo* mhuwiex magħruf. Ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni mid-data *in vitro* dwar il-potenzjal ta' filgotinib li jinibixxi jew jinduċi CYP1A2. Data *in vivo* ma wriet l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni tal-metabolizmu medjat minn CYP3A4.

Studji *in vitro* jindikaw li filgotinib u GS-829845 mhumie x inibituri ta' P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 jew OAT4 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ir-riskju ta' kanċer ta' filgotinib gie evalwat fi studju ta' 6 xhur fi ġrieden transġeniċi rasH2 u fi studju ta' sentejn fil-firien. Filgotinib ma kienx karċinoġeniku fil-ġrieden b'doża sa 150 mg/kg/jum, li wasslu għal esponimenti ta' madwar 25 u 12-il darba l-esponimenti fil-bnedmin bid-doża ta' 100 mg u 200 mg darba kuljum, rispettivament. Fl-istudju ta' sentejn fil-firien, it-trattament b' filgotinib wassal għal żieda fl-inċidenza u tnaqqis fil-latenza ta' tumuri beninni taċ-ċelluli Leydig bl-ogħla doża ta' 45 mg/kg/jum (esponimenti ta' madwar 4.2 darbiet l-esponimenti fil-bnedmin bid-doża ta' 200 mg darba kuljum); ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba hija baxxa.

Filgotinib ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku fl-assaġġ *in vitro* tal-mutazzjoni invertita batterika, fl-assaġġ *in vitro* tal-aberrazzjoni fil-kromożomi, u fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-firien.

Gew osservati sejbiet avversi ta' degenerazzjoni/nekrozi ta' ameloblasti tal-inċisuri fil-firien b'esponimenti 21 sa 28 darba oghla mill-esponimenti kliniċi bid-doża ta' 200 mg filgotinib, b'marġni ta' esponimenti fil-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL, *no-observed-adverse-effect-level*) li jvarjaw minn 3.5 sa 8 darbiet. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet fis-snien għall-bniedem hija kkunsidrata baxxa peress li b'kuntrast ma' pazjenti adulti, l-ameloblasti fil-firien jippersistu f'età adulta biex jappoġġjaw tkabbir kontinwu tal-inċisuri tul il-ħajja kollha.

Gew osservati indeboliment fl-ispermatogenezi u effetti istopatoloġiċi fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel (testikoli u epididimu) b' filgotinib fil-firien u fil-klieb. Fin-NOAELs fil-klieb (l-aktar speċijiet sensitivi), il-marġni tal-esponiment huwa ta' 2.7 darbiet dak bid-doża ta' 200 mg darba kuljum fil-bnedmin. Is-severità tal-effetti istoloġiċi kienet dipendenti mid-doża. Effetti spermatogeniċi u istopatoloġiċi ma kinux reversibbli għalkollox f'marġni tal-esponiment ta' madwar 7 sa 9 darbiet l-esponiment bid-doża ta' 200 mg darba kuljum fil-bnedmin.

Studji dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-firien u l-fniek urew letalità tal-embrijun u teratoġenicità b'esponimenti komparabbli għal dożaġġ ta' 200 mg filgotinib darba kuljum fil-bnedmin. Għew osservati malformazzjonijiet u/jew varjazzjonijiet vixxerali u skelettriċi fil-livelli kollha tad-doża ta' filgotinib.

Filgotinib ingħata lil firien tqal b'doża ta' 25, 50, u 100 mg/kg/jum. Għew osservati żidiet relatati mad-doża fl-inċidenza ta' idroċefalija interna, ureteri dilatati, u anomaliji vertebrali multipli fil-livelli kollha tad-doża. B'100 mg/kg/jum, għet innotata żieda fin-numru ta' riassorbimenti bikrija u tardivi flimkien ma' tnaqqis fin-numru ta' feti vijabbli. Barra minn hekk, tnaqqsu l-piżijiet tal-ġisem tal-feti.

Fil-fniek, filgotinib ikkawża malformazzjonijiet vixxerali l-aktar fil-pulmun u fis-sistema kardjovaskulari, f'livell tad-doża ta' 60 mg/kg/jum. Filgotinib ikkawża malformazzjonijiet skelettriċi li affettwaw ir-reġjun tas-sinsla tad-dahar f'livelli tad-doża ta' 25 u 60 mg/kg/jum, l-aktar fis-sinsla, fil-kustilji u fis-segment tal-isternu. Sehħew ukoll fużjonijiet ta' segmenti tal-isternu b'10 mg/kg/jum filgotinib. Għet evidenzjata ossifikazzjoni skeletrika ttardjata b'doża ta' 60 mg/kg/jum.

Ma gie osservat l-ebda effett avvers fuq l-iżvilupp qabel/wara t-twelid fil-firien fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid ta' filgotinib u GS-829845. Filgotinib u GS-829845 instabu fi frieh tal-firien imreddgħa wara għoti ta' filgotinib lil firien nisa li kienu qed ireddgħu mill-jum tal-ġestazzjoni 6 sa 10 jjiem wara l-ħlas f'livelli tad-doża ta' 2, 5, u 15 mg/kg/jum, x'aktarx minħabba l-preżenza ta' filgotinib fil-ħalib. Bl-ogħla doża ttestjata, l-esponiment sistemiku fl-ommijiet (AUC) għal filgotinib fil-firien kien madwar darbtejn l-esponiment fil-bnedmin bid-doża ta' 200 mg darba kuljum; l-esponimenti fil-frieh imreddgħa kienu inqas minn 6% dak tal-esponiment fl-ommijiet fil-jum 10 wara l-ħlas. Minħabba l-

esponiment baxx tal-annimali, l-istudju dwar l-iżvilupp qabel/wara t-twelid kien meqjus bħala inkonklużiv.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Pregelatinised starch
Colloidal silicon dioxide
Fumaric acid
Magnesium stearate

Il-kisja b'rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*), magħluqa b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP) li ma jinfetaħx mit-tfal, infurra b'rita tal-fojl tal-aluminium issigillata b'induzzjoni. Kull flixxun fih bott jew qartas li fih desikkant tas-silica gel.

Hemm disponibbli l-pakketti tad-daqsijiet li ġejjin: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 Settembru 2020
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Jyseleca f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-għan tal-programm huwa li jiżdied l-għarfien tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, *healthcare professionals*) u tal-pazjenti dwar ir-riskji ta' infezzjonijiet serji u opportunistiċi, ta' malformazzjonijiet fil-fetu (riskju tat-tqala), tat-tromboemboliżmi fil-vini (VTEs, *venous thromboembolisms*), u ta' avvenimenti kardjovaskulari maġġuri (MACE, *major cardiovascular events*), tumuri malinni inkluż kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) u dwar l-immanigġjar ta' dawn ir-riskji.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Jyseleca jitqiegħed fis-suq, l-HCPs u l-pazjenti/persuni li jiehdu hsiebhom kollha li huma mistennija jippreskrivu, jissupplixxu skont ir-ricetta jew jużaw Jyseleca ikollhom aċċess għal/huma pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

Il-materjal edukattiv tal-HCP għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent (PAC, *Patient Alert Card*)

Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Lingwaġġ introdutturju ġenerali li l-gwida għall-HCP fiha informazzjoni importanti biex tassisti d-diskussjoni mal-pazjenti meta jiġi preskritt filgotinib. Il-gwida tinforma wkoll dwar il-passi li jistgħu jittiehdu biex jitnaqqas ir-riskju tal-pazjent għal aspetti ewlenin tas-sigurtà ta' filgotinib.
- Lingwaġġ għall-HCPs biex jinformaw lill-pazjenti bl-importanza tal-PAC
- Riskju ta' infezzjonijiet serji u opportunistiċi li jinkludu tuberkużi (TB, *tuberculosis*) u herpes zoster
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet matul it-trattament b'filgotinib
 - Dettalji dwar l-immaniġġjar tar-riskju ta' infezzjoni bil-miżuri kliniċi ssuġġeriti, jiġifieri, liema kontraindikazzjonijiet għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jinbeda filgotinib, skrinjar għal TB, herpes zoster, epatite virali u passi li għandhom jittiehdu f'każ ta' infezzjoni
 - Informazzjoni li għandhom jiġu evitati vaċċini ħajjin u attenwati immedjatament qabel jew matul it-trattament b'filgotinib
 - Informazzjoni dwar l-istruzzjonijiet xierqa għall-pazjenti biex ifittxu attenzjoni medika urgenti jekk jiżviluppaw xi sinjali li jissuġġerixxu infezzjoni
- Riskju ta' letalità għall-embrijun u teratoġenicità
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' teratoġenicità bit-trattament b'filgotinib
 - Dettalji dwar il-passi meħtieġa biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' esponiment matul it-tqala għan-nisa li jistgħu joħorġu tqal abbażi ta' dan li ġej: filgotinib huwa kontraindikant matul it-tqala, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu mhegħa jużaw kontraċettiv effettiv matul it-trattament u għal mill-inqas ġimgha wara li jwaqqfu t-trattament b'filgotinib, biex il-pazjenti jiġu avżati jinnotifikaw lill-HCP tagħhom immedjatament jekk jaħsbu li jistgħu jkunu tqal jew jekk tiġi kkonfermata tqala, l-HCPs għandhom jiddiskutu b'mod attiv mal-pazjenti dwar kwalunkwe pjan attwali jew futur ta' tqala
 - Lingwaġġ li javża lill-pazjenti li qegħdin ireddegħu jew li bihsiebhom ireddegħu li filgotinib m'għandux jintuza
- Riskju ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE, *venous thromboembolism*)
 - Gwida dwar l-użu ta' filgotinib f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal VTE
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' VTE bit-trattament b'filgotinib
 - Dettalji dwar l-immaniġġjar tar-riskju ta' VTE bil-miżuri kliniċi ssuġġeriti, jiġifieri, twaqqif tat-trattament b'filgotinib f'każ ta' okkorrenza ta' karatteristiċi kliniċi ta' VTE, evalwazzjoni mill-ġdid perijodika tar-riskji tal-pazjenti għal VTEs
- Dikjarazzjonijiet ta' indikazzjoni u pożoloġija pprovduti biex jenfasizzaw f'min għandu jintuza filgotinib
- Riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*)
 - Gwida dwar l-użu ta' filgotinib f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal MACE
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' MACE bit-trattament b'filgotinib
 - F'pazjenti b'riskju għoli ta' MACE filgotinib għandu jintuza biss jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq, b'eżempji ta' persuni li jistgħu jkunu f'riskju għoli.
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' żieda fil-parametri tal-lipidi inklużi židiet dipendenti mid-doża fil-kolesterol totali, u fil-lipoproteina ta' densità għolja

- Riskju ta' tumuri malinni (inkluż kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC, *non-melanoma skin cancer*))
 - F'pazjenti b'riskju għoli ta' tumuri malinni filgotinib għandu jintuża biss jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv xieraq, b'eżempji ta' persuni li jistgħu jkunu f'riskju għoli
 - Tfakkira dwar il-htieġa ta' eżami perijodiku tal-ġilda għall-pazjenti.
- Meta jiġi preskritt lil persuni anzjani (minn 65 sena 'l fuq)
 - Informazzjoni dwar it-trattament f'pazjenti ta' età minn 65 sena 'l fuq b'filgotinib
 - Gwida dwar id-doża ta' filgotinib li għandha tintuża f'pazjenti b'artrite reumatojde ta' età minn 65 sena 'l fuq
 - Lingwaġġ li jenfasizza r-riskji f'dawn il-pazjenti
- Istruzzjonijiet dwar kif taċċessa informazzjoni diġitali għall-HCPs
- Istruzzjonijiet dwar fejn tirrapporta avvenimenti avversi

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- Fuljett ta' tagħrif
- Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent (PAC, *Patient Alert Card*)

Il-kartuna ta' twissija għall-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Dettalji ta' kuntatt ta' min jippreskrivi filgotinib
- Lingwaġġ li l-PAC għandha tingarr mill-pazjenti f'kull hin u istruzzjoni biex tintwera lill-HCPs involuti fil-kura tagħhom (jiġifieri, dawk li ma jippreskrivux filgotinib, HCPs tas-swali tal-emergenza, eċċ.)
- Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' trombozi fil-vini tal-fond jew emboliżmu pulmonari li huwa essenzjali li l-pazjent ikun jaf dwarhom, sabiex ikun jista' jfittex attenzjoni medika
- Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjonijiet serji u opportunistiċi, inkluż herpes zoster, li huwa essenzjali li l-pazjent ikun jaf dwarhom, sabiex ikun jista' jfittex attenzjoni medika
 - Informazzjoni li tavża lill-pazjenti u lill-HCPs tagħhom dwar ir-riskju ta' tilqim b'vaċċini ħajjin matul it-trattament b'filgotinib
- Informazzjoni dwar it-tqala, il-kontraċezzjoni u t-treddiġh
 - Messaġġ ċar li filgotinib m'għandux jintuża waqt it-tqala
 - Gwida għall-pazjenti biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt li jkunu qed jiehdu filgotinib, u għal mill-inqas gimgha wara t-twaqqif tat-trattament b'filgotinib
 - Parir li filgotinib m'għandux jintuża matul it-treddiġh
- Informazzjoni dwar il-monitoraġġ tal-livelli tal-kolesterol waqt it-trattament.
- Riskju ta' mard tal-qalb:
 - Iddeskrivi sinjali/sintomi ta' mard tal-qalb li l-pazjent irid ikun jaf dwarhom, sabiex ikun jista' jfittex attenzjoni mingħand l-HCP tiegħu
- Tfakkira tar-riskju ta' kanċer. Rigward il-kanċer tal-ġilda tfakkira li tgħarraf lit-tabib tagħhom jekk jinnotaw xi tkabbir ġdid fuq il-ġilda.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTAR TAL-KARTUNA GHALL-PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 100 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita
filgotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg filgotinib (bħala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Taqsamx, tgħaffiġx, jew tomghodx il-pillola.

Il-kodiċi QR li għandu jiġi inkluż

www.jyseleca.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixxkun maghluq sewwa.**

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1480/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/20/1480/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jyseleca 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTAR TAL-FLIXKUN GHALL-PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 100 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita
filgotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg filgotinib (b'hala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixkun magħluq sewwa.**

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1480/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/20/1480/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTAR TAL-KARTUNA GHALL-PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 200 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita
filgotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg filgotinib (bħala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Taqsamx, tgħaffiġx, jew tomghodx il-pillola.

Il-kodiċi QR li għandu jiġi inkluż

www.jyseleca.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixxun maghluq sewwa.**

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1480/003 30 pillola miksija b'rita
EU/1/20/1480/004 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jyseleca 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTAR TAL-FLIXKUN GHALL-PILLOLI MIKSIJA B'RITA TA' 200 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita
filgotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg filgotinib (bħala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixkun magħluq sewwa.**

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1480/003 30 pillola miksija b'rita
EU/1/20/1480/004 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita
Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita
filgotinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Jyseleca u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jyseleca
3. Kif għandek tiehu Jyseleca
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Jyseleca
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Jyseleca u għalxiex jintuza

Jyseleca fih is-sustanza attiva filgotinib. Dan jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja inibituri ta' Janus kinase, li jgħinu jnaqqsu l-infjammazzjoni.

Artrite rewmatojde

Jyseleca jintuza għat-trattament ta' adulti b'artrite rewmatojde, marda infjammatorja tal-ġogi. Dan jista' jintuza jekk terapija preċedenti ma ħadmitx tajjeb biżżejjed, jew ma kinitx ittollerata. Jyseleca jista' jintuza waħdu, jew flimkien ma' medicina oħra għall-artrite, methotrexate.

Jyseleca inaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Dan jgħin biex inaqqas l-uġiġ, l-għeja, l-ebusija u n-nefha fil-ġogi tiegħek, u jnaqqas ir-rata tal-ħsara li ssir lill-għadam u lill-qarquċa fil-ġogi. Dawn l-effetti jistgħu jgħinuk twettaq l-attivitajiet normali ta' kuljum tiegħek, u jtejbu l-kwalità tal-ħajja tiegħek.

Kolite ulċerattiva

Jyseleca jintuza għat-trattament ta' adulti b'kolite ulċerattiva, marda infjammatorja tal-musrana. Dan jista' jintuza jekk ma kellekx rispons tajjeb biżżejjed jew ma ttollerajt it-terapija preċedenti. Dan jgħin biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi ta' kolite ulċerattiva u biex inaqqas il-ħtieġa tiegħek li tiehu sterojdi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jyseleca

Tihux Jyseleca

- jekk inti allergiku għal filgotinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek **tuberkulozi (TB, tuberculosis) attiva**.
- jekk għandek **infezzjoni serja attiva** (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- jekk inti **tqila** jew taħseb li tista' tkun tqila.

➔ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **tihux Jyseleca u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Jyseleca:

- **jekk għandek infezzjoni**, jew ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thoss aktar għeja mis-soltu jew problemi bis-snien peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni. Jyseleca jista' jnaqqas il-ħila tal-ġisem tiegħek li jiġġieled kontra infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid il-possibbiltà li jkollok infezzjoni ġdida. Jekk għandek id-dijabete jew età ta' 65 sena jew aktar jista' jkollok ċans akbar li jkollok infezzjonijiet.
- **jekk qatt kellek tuberkulozi (TB, tuberculosis)**, jew jekk ġejt f'kontatt ma' xi hadd li għandu TB. Jista' jkollok bżonn tagħmel testijiet biex tiċċekkja għandekx tuberkulozi qabel u waqt it-trattament b'Jyseleca.
- **jekk kellek infezzjoni bil-herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin)** fil-passat, Jyseleca jista' jippermetti li terġa' toħroġ. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok raxx tal-ġilda li juġa' bi nfafet matul it-trattament b'Jyseleca peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħruq ta' Sant'Antnin.
- **jekk qatt kellek epatite B jew Ċ.**
- **jekk għandek jew kellek kanċer, tpejjep jew kont tpejjep**, għax it-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk Jyseleca huwiex xieraq għalik.
- **kanċer tal-ġilda mhux melanoma ġie osservat f'pazjenti li kienu qed jieħdu Jyseleca.** It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li jsirulek eżamijiet regolari tal-ġilda waqt li tkun qed tieħu Jyseleca. Jekk jiġu osservati leżjonijiet ġodda fil-ġilda waqt jew wara t-terapija jew jekk leżjonijiet eżistenti jibdlu d-dehra, għid lit-tabib tiegħek.
- **jekk dan l-aħħar ħadt vaċċin**, jew imissek tieħu wiehed. Ċerti tipi ta' vaċċini (vaċċini ħajjin) mhumiekk rakkomandati waqt l-użu ta' Jyseleca. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tibda tieħu Jyseleca. Huma jistgħu jkunu jridu jiżguraw li inti ħadt it-tilqim kollu li kellek tieħu.
- **jekk għandek, jew kellek, problemi fil-qalb**, għax it-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk Jyseleca huwiex xieraq għalik.
- **jekk fil-passat kellek emboli tad-demem** fil-vini ta' riglejk (trombozi fil-vini tal-fond) jew fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) jew għandek riskju akbar li tiżviluppa dan (pereżempju: jekk kellek operazzjoni magġuri riċenti, jekk tuża kontraċettivi ormonali/terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, jekk jiġi identifikat difett fil-koagulazzjoni fik jew fi qraba qrib tiegħek). It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk Jyseleca huwiex xieraq għalik. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok qtugħ ta' nifs f'daqqa jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew uġiġħ fin-naħa ta' fuq tad-dahar, nefha ta' riġel jew driegħ, uġiġħ jew sensittività fir-riglejn, jew ħmura jew bidla fil-kulur f'riġel jew driegħ peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demem fil-vini.

Anzjani

Pazjenti b'età minn 65 sena 'l fuq jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, attakk tal-qalb u xi tipi ta' kanċer. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li Jyseleca mhux xieraq għalik.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena minħabba li dan ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Jyseleca

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra, speċjalment jekk tuża mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek (bħal ciclosporin jew tacrolimus). Huwa importanti ħafna wkoll li tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- mediċini għat-trattament ta' insuffiċjenza tal-qalb, marda koronarja jew pressjoni għolja (bħal diltiazem jew carvedilol)
- il-medicina fenofibrate (użata għat-trattament ta' kolesterol għoli)

Tqala, kontraċezzjoni u treddigh

Tqala

Jyseleca m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, tihux din il-medicina. Itlob il-parir tat-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni

Ogħhod attenta li ma toħroġx tqila waqt li tkun qed tiehu Jyseleca. Għandek tuża kontraċezzjoni affidabbli waqt li tkun qed tiehu Jyseleca, u għal mill-inqas ġimgħa wara li tkun ħadt l-aħħar doża ta' Jyseleca. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu Jyseleca, ieqaf hu l-pilloli u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Jyseleca. Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva tgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jyseleca jista' jikkawża sturdament u vertiġni. Jekk thossok stordut meta tiehu Jyseleca, m'għandekx issuq u m'għandekx tuża għodda jew thaddem magni.

Jyseleca fih lactose

Kull Jyseleca 100 mg pillola miksija b'rita fiha 76 mg ta' lactose, u kull Jyseleca 200 mg pillola miksija b'rita fiha 152 mg ta' lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Jyseleca

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 200 mg jew 100 mg darba kuljum.

Jekk għandek 65 sena jew aktar u għandek artrite reumatojde jew jekk għandek problemi fil-kliwi, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doża ta' pillola waħda ta' 100 mg darba kuljum. Jyseleca mhux rakkomandat għalik jekk għandek aktar minn 75 sena u għandek kolite ulċerattiva. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi severi fil-fwied, peress li Jyseleca mhuwiex rakkomandat għalik.

Ibla' l-pillola tiegħek ma' tazza ilma. Taqsamx, tfarrakx, u tomghodx il-pillola qabel ma tiblagħha peress li dan jista' jibdel kemm tidhol medicina fil-ġisem tiegħek. Tista' tiehu Jyseleca mal-ikel jew bejn ikla u oħra. Tiblax id-desikkant.

Hu Jyseleca fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Dan ser jgħinek tiftakar tiehu l-pilloli.

It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew għalkollox jekk it-testijiet tad-demmi juru għadd baxx ta' ċelluli bojod jew ħomor tad-demmi.

Jekk tiehu Jyseleca aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Jyseleca

- Jekk taqbez doża, ħudha eżatt malli tiftakar.
- Jekk għaddiet gurnata shiħa (24 siegħa) mingħajr ma ħadt doża, aqbez id-doża li insejt tiehu u ħu doża waħda fil-ħin tiegħek tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Jyseleca

Jekk tieqaf tiehu Jyseleca, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek jew fittex għajnuna medika mill-ewwel jekk ikollok xi sinjali ta' infezzjoni serja bħal:

- deni u sintomi ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina (tgħaddi l-awrina b'mod aktar frekwenti mis-soltu, uġiġh jew skumdità meta tgħaddi l-awrina jew uġiġh fid-dahar). Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina huma komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10), u xi wħud minnhom jistgħu jkunu serji.
- infezzjoni fil-pulmun (pulmonite): is-sintomi jistgħu jinkludu sogħla persistenti, deni, qtugħ ta' nifs, u għeja. Din isseħħ b'mod mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100).
- ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster): is-sintomi jistgħu jinkludu raxx tal-ġilda li juġa' b'infafet. Dan isseħħ b'mod mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100).
- infezzjoni tad-demm (sepsis): mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100).

Effetti sekondarji oħra

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjonijiet fil-gerżuma u fl-immieher
- sturdament
- thossok imdardar (nawsja)

It-testijiet tad-demm jistgħu juru:

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (limfoċiti).
- tnaqqis fil-livell ta' phosphate fid-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- sensazzjoni ta' kollox idur bik (vertiġni)

It-testijiet tad-demm jistgħu juru:

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili)
- żieda f'enzima tal-muskoli msejja creatine phosphokinase
- żieda fil-livell ta' xaħam fid-demm (kolesterol).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Jyseleca

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa. Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-sigill fuq il-fetha tal-flixxkun huwa miksut jew nieqes.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Jyseleca

- Is-sustanza attiva hi filgotinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 jew 200 mg ta' filgotinib (bhala filgotinib maleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, pregelatinised starch, colloidal silicon dioxide, fumaric acid, magnesium stearate
Il-kisja b'rita: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172)

Kif jidher Jyseleca u l-kontenut tal-pakkett

Jyseleca 100 mg pilloli miksija b'rita huma beige, b'daqs ta' 12 mm × 7 mm, b'forma ta' kapsula b'"G" fuq naħa waħda u b'"100" fuq in-naħa l-oħra.

Jyseleca 200 mg pilloli miksija b'rita huma beige, b'daqs ta' 17 mm × 8 mm, b'forma ta' kapsula b'"G" fuq naħa waħda u b'"200" fuq in-naħa l-oħra.

Jyseleca 100 mg u 200 mg huma disponibbli fi fliexken ta' 30 pillola u f'pakketti magħmula minn 3 fliexken, li kull wieħed fih 30 pillola. Kull flixxkun fih desikkant tas-silica gel li jrid jinżamm fil-flixxkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tieghek. Id-desikkant tas-silica gel ikun f'qartas jew bott separat u m'għandux jinbela'.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

Manifattur

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Il-kodiċi QR li għandu jiġi inkluż
www.jyseleca.eu