

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab filgotiniibmaleaati koguses, mis vastab 100 mg filgotiniibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 76 mg laktoosi (monohüdraadina).

Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab filgotiniibmaleaati koguses, mis vastab 200 mg filgotiniibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 152 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beež 12 × 7 mm kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, millel on ühel küljel pimetrükk „G“ ja teisel küljel „100“.

Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beež 17 × 8 mm kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, millel on ühel küljel pimetrükk „G“ ja teisel küljel „200“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Jyseleca on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või talumatuse ühe või mitme haigust modifitseeriva ravimi suhtes. Jyselecat võib kasutada ainsa ravimina või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Haavandiline koliit

Jyseleca on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või talumatus kas tavaravi või bioloogilise ravimi kasutamisel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi filgotiniibiga peab alustama reumatoidartriidi või haavandilise koliidi ravikogemusega arst.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav filgotiniibi annus täiskasvanud patsientidele on 200 mg üks kord ööpäevas. Soovitav annus suurenenud venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomuliste kasvajate riskiga täiskasvanutele (vt lõik 4.4) on 100 mg üks kord ööpäevas, mida võib ebapiisava ravivastuse korral suurendada annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Pikaajaliseks raviks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Haavandiline koliit

Induksioonravi

Soovitav filgotiniibi induktsioonravi annus on 200 mg üks kord ööpäevas.

Haavandilise koliidiga patsientidel, kellel ei ilmne esimese 10 ravinädala jooksul piisavat ravitoimet, võib täiendav 12-nädalane induktsioonravi filgotiniibiga 200 mg ööpäevas esile kutsuda sümptomite täiendava leevenemise (vt lõik 5.1). Patsientidel, kellel ei ole pärast 22-nädalast ravi ilmnenud ravitoimet, tuleb ravi filgotiniibiga lõpetada.

Säilitusravi

Soovitav säilitusravi annus on 200 mg üks kord ööpäevas. Soovitav säilitusravi annus suurenenud venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomuliste kasvajate riskiga täiskasvanutele (vt lõik 4.4) on 100 mg üks kord ööpäevas. Haiguse ägenemise korral võib annust suurendada annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Pikaajaliseks raviks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Laboratoorne jälgimine ning annuse manustamise alustamine või katkestamine

Juhised laboratoorseks jälgimiseks ning annuse manustamise alustamiseks või katkestamiseks on esitatud tabelis 1. Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb ravi katkestada kuni infektsiooni kontrolli alla saamiseni (vt lõik 4.4).

Tabel 1. Laboratoorsed meetmed ja juhised jälgimiseks

Laboratoorne meede	Tegevus	Juhis jälgimiseks
Neutrofiilide absoluutarv (<i>Absolute neutrophil count, ANC</i>)	Ravi ei tohi alustada või see tuleb katkestada, kui ANC on $< 1 \times 10^9$ rakku liitri kohta. Ravi võib taas alustada, kui ANC tõuseb üle selle väärtuse	Enne ravi algust ja seejärel vastavalt rutiinsele patsiendihooldusele
Lümfotsüütide absoluutarv (<i>Absolute lymphocyte count, ALC</i>)	Ravi ei tohi alustada või see tuleb katkestada, kui ALC on $< 0,5 \times 10^9$ rakku liitri kohta. Ravi võib taas alustada, kui ALC tõuseb üle selle väärtuse	
Hemoglobiin (Hb)	Ravi ei tohi alustada või see tuleb katkestada, kui Hb on < 8 g/dl. Ravi võib taas alustada, kui Hb tõuseb üle selle väärtuse.	
Lipiidide parameetrid	Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia rahvusvahelistele kliinilistele juhistele	12 nädalat pärast ravi algust ja seejärel vastavalt hüperlipideemia rahvusvahelistele kliinilistele juhistele

Patsientide erirühmad

Eakad

Reumatoidartriit

Soovitav annus 65-aastastele ja vanematele reumatoidartriidiga patsientidele on 100 mg üks kord ööpäevas, mida võib ebapiisava ravivastuse korral suurendada annuseni 200 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Pikaajaliseks raviks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Haavandiline koliit

Soovitav induktsioonravi annus haavandilise koliidiga täiskasvanutele on 200 mg üks kord ööpäevas ja säilitusraviks 100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Haiguse ägenemise korral võib annust suurendada annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Pikaajaliseks raviks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Filgotiniibi ei ole soovitatav kasutada 75-aastastel ja vanematel patsientidel, sest selle patsiendirühma kohta andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens [CrCl] ≥ 60 ml/min). Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (CrCl 15 kuni < 60 ml/min) on soovitatav filgotiniibi annus 100 mg üks kord ööpäevas. Filgotiniibi ei ole uuritud lõppfaasis neeruhaigusega (CrCl < 15 ml/min) patsientidel ning seetõttu ei ole seda soovitatav neil patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh aste A või B). Filgotiniibi ei ole uuritud raske maksahaigusega (Child-Pugh aste C) patsientidel ning seetõttu ei ole seda soovitatav neil patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Filgotiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Jyselecat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Ei ole uuritud, kas tablette võib poolitada, purustada või närida, ning soovitatav on tabletid tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või aktiivsed rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgmistel patsientidel võib filgotiniibi kasutada ainult teiste sobivate ravivõimaluste puudumisel:

- 65-aastased ja vanemad patsiendid;
- patsiendid, kellel on esinenud aterosklerootilist südame-veresoonkonna haigust või kellel on muid südame-veresoonkonnaga seotud riskitegureid (näiteks praegune või endine pikaajaline suitsetaja);
- pahaloomulise kasvaja riskiteguritega patsiendid (nt pahaloomuline haigus või selle varasem esinemine).

Immunosupressiivsed ravimpreparaadid

Filgotiniibi kombineerimine teiste tugevate immunosupressantidega, nagu tsüklosporiin, takroliimus, bioloogiliste ravimite või muude Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoritega ei ole soovitatav, sest lisanduva immunosupressiooni riski ei ole võimalik välistada.

Infektsioonid

Filgotiniibi saavatel patsientidel on teatatud infektsioonidest, sh tõsistest infektsioonidest. Kõige sagedamini esinev tõsine infektsioon, millest filgotiniibi puhul on teatatud, oli pneumoonia (vt lõik 4.8). Oportunistlikest infektsioonidest on filgotiniibi kasutamisel teatatud tuberkuloosist (TB), ösofageaalsest kandidiaasist ja krüptokokkoosist.

Enne filgotiniibiga ravi alustamist tuleb arvesse võtta ravi riske ja kasu patsientidele:

- kellel on esinenud krooniline või korduv infektsioon
- kellel on olnud kokkupuude TB-ga
- kellel on varem esinenud tõsine või oportunistlik infektsioon
- kes on elanud või reisinud endeemse TB või endeemsete mükooside levialadel või
- kellel on kaasuvaid seisundeid, mis võivad muuta nad infektsioonidele vastuvõtlikuks.

Patsiente tuleb filgotiniibiga ravimise ajal ja järel hoolikalt jälgida infektsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Kui filgotiniibiga ravimise ajal tekib infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning ravi filgotiniibiga ajutiselt peatada, kui patsient ei reageeri standardsele antimikroobsele ravile. Ravi filgotiniibiga võib infektsiooni kontrolli alla saamise järel jätkata.

Kuna raskete infektsioonide esinemissagedus on eakatel ja diabeediga patsientidel üldiselt suurem, tuleb eakate ja diabeediga patsientide ravimisel olla ettevaatlik. 65 aasta vanustel ja vanematel patsientidel võib filgotiniibi kasutada ainult sobivate raviviiside puudumisel (vt lõik 4.2).

Tuberkuloos

Patsientidele tuleb enne filgotiniibiga ravi alustamist teha TB sõeltest. Filgotiniibi ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse TB-ga patsientidel tuleb enne filgotiniibi manustamist alustada standardset antimükobakteriaalset ravi.

Patsiente tuleb jälgida tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas patsiente, kellel on olnud enne ravi alustamist latentse tuberkuloosi infektsiooni test negatiivne.

Viiruse reaktivatsioon

Kliinilistes uuringutes teatati viiruse reaktivatsioonist, sh herpesviiruse (nt *herpes zoster*'i) reaktivatsioonist (vt lõik 4.8). Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes näis võõrkehade tekkimise risk olevat kõrgem naissoost patsientidel, asiaatidest patsientidel, 50-aastastel ja vanematel patsientidel, patsientidel, kellel oli esinenud varem võõrkehade, patsientidel, kellel oli esinenud kroonilist kopsuhaigust, ja patsientidel, kes said raviks 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas. Kui patsiendil tekib *herpes zoster*, tuleb filgotiniibiga ravimine ajutiselt peatada kuni episoodi lõpuni.

Enne filgotiniibiga ravi alustamist tuleb kooskõlas kliiniliste suunistega läbi viia viirusliku hepatiidi sõeltestid ja reaktivatsiooni jälgimine. Patsiendid, kes olid positiivsed nii C-hepatiidi antikehade kui ka C-hepatiidi viiruse RNA suhtes, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Patsiendid, kes olid positiivsed B-hepatiidi pinnaantigeeni ning B-hepatiidi DNA suhtes, arvati kliinilistest uuringutest välja.

Maliigsused

JAK-inhibiitorite, sealhulgas filgotiniibi saavatel patsientidel on teatatud lümfoomi ja teiste pahaloomuliste kasvaja tekkest. Tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud uuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks südame-veresoonkonna haiguste riskifaktor, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel pahaloomuliste kasvaja, eelkõige kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitorite kasutamisega.

Üle 65 aasta vanustel ja vanematel patsientidel, kes suitsetavad või on varem pikka aega suitsetanud või kellel on teisi pahaloomulise kasvaja riskifaktoreid (nt olemasolev või varasem pahaloomuline kasvaja) võib filgotiniibi kasutada ainult teiste sobivate raviviiside puudumisel.

Mittemelanoomne nahavähk

Filgotiniibiga ravitud patsientidel on esinenud mittemelanoomset nahavähki. Kõikidel patsientidel, eelkõige suurenenud nahavähiriskiga patsientidel, on soovitatud teha perioodilisi nahauuringuid.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Kliinilistes reumatoidartriidi uuringutes esines ANC $< 1 \times 10^9$ rakku liitri kohta (vt lõik 4.8) ja ALC $< 0,5 \times 10^9$ rakku liitri kohta $\leq 1\%$ -l patsientidest ning haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes $< 3\%$ -l patsientidest. Ravi ei tohi alustada või tuleb ajutiselt katkestada patsientidel, kellel on täheldatud rutiinse ravi käigus näite ANC $< 1 \times 10^9$ rakku liitri kohta, ALC $< 0,5 \times 10^9$ rakku liitri kohta või hemoglobiin < 8 g/dl kohta (vt lõik 4.2).

Vaktsineerimised

Filgotiniibiga ravimise ajal ja vahetult enne seda ei ole soovitatav vaktsineerida elusvaktsiinidega. Enne filgotiniibiga ravi alustamist on soovitatav immuniseerimisi, sh profülaktilisi võõrkehadevastaseid vaktsineerimisi, ajakohastada vastavalt kehtivatele immuniseerimissuunistele.

Lipiidid

Ravi filgotiniibiga seostati lipiidiparameetrite, sh üldkolesterooli ja suure tihedusega lipoproteiini (*high-density lipoprotein*, HDL) sisalduste annusest sõltuva suurenemisega; madala tihedusega lipoproteiini (*low-density lipoprotein*, LDL) tasemed tõusid vähe (vt lõik 4.8). LDL-kolesterool läks tagasi ravieelsele tasemele suuremal osal patsientidel, kes alustasid filgotiniibi võtmise ajal statiinravi. Nende lipiidide parameetrite tõusu mõju kardiovaskulaarsetele kaasuvatele haigustele ja suremusele ei ole määratud (vt lõik 4.2 jälgimisjuhiseid).

Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused

Filgotiniibi kasutataval patsientidel on rasked kardiovaskulaarseid tüsistusi.

Tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud uuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli veel vähemalt üks südame-veresoonkonna haiguste riskifaktor, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, mida määratleti kui südame-veresoonkonnaga seotud surma, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti ja surmaga mittelõppenud insulti, suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitorite kasutamisega.

Seega võib filgotiniibi kasutada üle 65 aasta vanustel ja vanematel patsientidel, kes suitsetavad või on varem pikka aega suitsetanud ja kellel on esinenud aterosklerootilist südame-veresoonkonna haigust või kellel on teisi südame-veresoonkonnaga seotud riskifaktoreid, ainult teiste sobivate raviviiside puudumisel.

Venoosne trombemboolia (VTE)

JAK-inhibiitoreid, sealhulgas filgotiniibi kasutataval patsientidel on esinenud süvaveeni tromboosi ja kopsuarterite trombemboolia juhtumeid.

Tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud uuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli veel vähemalt üks südame-veresoonkonna haiguste riskifaktor, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel venoosse trombemboolia, sealhulgas süvaveeni tromboosi ja kopsuarterite trombemboolia annusest sõltuvat suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitorite kasutamisega.

Südame-veresoonkonnaga seotud või pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega patsientidel (vt ka lõik 4.4 „Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused“ ja „Maliigsused“) võib filgotiniibi kasutada ainult sobivate teiste ravivõimaluste puudumisel.

Filgotiniibi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on muid venoosse trombemboolia teadaolevaid riskifaktoreid peale südame-veresoonkonnaga seotud või pahaloomuliste kasvajate riskitegurite. Muud venoosse trombemboolia riskifaktorid peale südame-veresoonkonnaga seotud või pahaloomuliste kasvajate riskitegurite on järgmised: varem esinenud venoosne trombemboolia, eelolev suurem operatsioon, liikumatus, kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine või hormoonasendusravi ja pärilik hüübimishäire.

Ravi ajal filgotiniibiga tuleb patsiente perioodiliselt uuesti hinnata muutuste suhtes venoosse trombemboolia riskis.

Venoosse trombemboolia nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb kohe hinnata ja venoosse trombemboolia kahtluse korral tuleb ravi filgotiniibiga lõpetada olenemata annusest.

Kasutamine 65 aasta vanustel ja vanematel patsientidel

Võttes arvesse suurte südame-veresoonkonnaga seotud nähtude, pahaloomuliste kasvajate, raskete infektsioonide ja kõigil põhjustel suurenenud riski 65 aasta vanustel ja vanematel patsientidel, mida täheldati tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud uuringus, võib filgotiniibi kasutada neil patsientidel ainult sobivate teiste raviviiside puudumisel.

Laktoosisisaldus

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju filgotiniibile

Filgotiniibi metaboliseerib eelkõige karboksüülesteras 2 (CES2), mida võivad *in vitro* inhibeerida sellised ravimid nagu fenofibraat, karvedilool, diltiaseem või simvastatiin. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Filgotiniibi mõju teistele ravimitele

Filgotiniib ei inhibeeri ega indutseeri olulisel määral enamikku sageli koostoimeid tekitavaid ensüüme ega transportereid, nt tsütokroom P450 (CYP) ensüüme ega UDP-glükuronosüültransferaase (UGT).

In vitro uuringud on filgotiniibi CYP2B6 indutseerimispotentsiaali osas ebaselged. *In vivo* induksiooni ei saa välistada.

In vitro uuringud on filgotiniibi potentsiaali suhtes indutseerida või inhibeerida CYP1A2 ebaselged. Koostoimeid CYP1A2 substraatidega ei ole kliinilistes uuringutes uuritud ning seetõttu ei ole CYP1A2 filgotiniibi poolt samaaegse indutseerimise ja inhibeerimise potentsiaalne toime *in vivo* teada. Filgotiniibi samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise indeksiga CYP1A2 substraatidega tuleb olla ettevaatlik.

Kliinilises farmakoloogiauurings ei täheldatud mõju etüüülöstradioli ja levonorgestreeli sisaldava kombineeritud kontratseptiivi farmakokineetikale koosmanustamisel filgotiniibiga, seega ei ole vaja suukaudsete kontratseptiivide annust kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad filgotiniibiga ravimise ajal ja kuni 1 nädal pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Filgotiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Loomkatsete põhjal võib filgotiniib kahjustada loodet ning on seetõttu raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas filgotiniib eritub rinnapiima. Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Jyselecat kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsetes täheldati fertiilsuse vähenemist, kahjustunud spermatogeneesi ning histopatoloogilisi toimeid isaste reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Kahe spetsiaalse II faasi kliinilise uuringu (MANTA ja MANTA RAY, n = 240) andmed, mille eesmärk oli hinnata testikulaarset ohutust põletikulise artriidi ja põletikuliste soolehaigustega meestel, ei näidanud ravirühmade lõikes erinevust nende patsientide osakaalus, kellel oli sperma parameetrite langus 50% või enam, võrreldes uuringu algtasemega 13. nädalal (esmane koondtulemusnäitaja: filgotiniib 6,7%, platseebo 8,3%) ja 26. nädalal. Samuti ei näidanud andmed ravirühmade lõikes olulisi muutusi suguhormoonide tasemes ega võrreldes uuringu algtasemega muutust sperma parameetrites. Kokkuvõttes ei viidanud need kliinilised andmed, et filgotiniib avaldaks toimet testikulaarsele funktsioonile.

Loomkatsed ei näidanud toimeid naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgotiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Jyselecaga on teatatud pearinglusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Reumatoidartriit

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on iiveldus (3,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3,3%), kuseteede infektsioon (1,7%), pearinglus (1,2%) ja lümfoopenia (1,0%).

Haavandiline koliit

Üldiselt leiti filgotiniibiga ravitud haavandilise koliidiga patsientide ohutusprofiil olevat üldjuhul sarnane reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete tabel

Järgmised kõrvaltoimed põhinevad kliinilistel uuringutel (tabel 2). Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse põhjal. Sagedused on määratletud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Esinemissagedus ^a	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Sage	Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt	Vöötohatis Kopsupõletik Sepsis
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage	Lümfoopenia
Aeg-ajalt	Neutroopenia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Aeg-ajalt	Hüperkolesteroleemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Pearinglus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Iiveldus
<i>Uuringud</i>	
Aeg-ajalt	Kreatiini fosfokinaasi taseme tõus veres

a Esinemissagedus põhineb platseebokontrolliga uuringute FINCH 1 ja 2 ning DARWIN 1 ja 2 päästeravieelsel perioodil (12. nädal) 200 mg filgotiniibi saanud reumatoidartriidiga patsientide koondandmetel. Uuringus SELECTION teatatud esinemissagedused haavandilise koliidiga patsientidel, kes said 200 mg filgotiniibi, vastasid üldiselt reumatoidartriidi uuringute tulemustele.

Muutused laboratoorsetes näitajates

Kreatiniin

Filgotiniibiga ravimise ajal ilmnes seerumi kreatiiniitaseme tõus. III faasi uuringutes (FINCH 1, 2 ja 3) oli 24. nädalal seerumi kreatiini keskmine (SD) tõus ravieelse tasemega võrreldes filgotiniib

200 mg ja 100 mg puhul vastavalt 0,07 (0,12) ning 0,04 (0,11) mg/dl. Keskmised kreatiniini väärtused jäid normvahemikku.

Lipiidid

Ravi filgotiniibiga seostati üldkolesterooli ja HDL-i sisalduste annusest sõltuva suurenemisega; LDL-i sisaldused tõusid vähe. LDL-i/HDL-i suhtarvud jäid üldiselt samaks. Esimese 12 nädala vältel täheldati filgotiniibiga ravimisel muutusi lipiiditasemetes, seejärel jäid need stabiilseks.

Seerumi fosfaat

Filgotiniibiga ravimise ajal ilmnis üldiselt kerget, mööduvat või vahelduvat annusest sõltuvat seerumi ifosfaadisalduse vähenemist, mis lahenes ilma ravi katkestamata. III faasi uuringute 24. nädalal (FINCH 1, 2 ja 3) tuvastati 5,3%-l ja 3,8%-l patsientidest, kes võtsid vastavalt 200 mg ja 100 mg filgotiniibi, seerumi fosfaadiväärtused alla 2 mg/dl (normi alampiir); väärtusi alla 1,0 mg/dl ei tuvastatud.

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes, kus võeti lisaks DMARDe (FINCH 1 ja FINCH 2), tuvastati 12 nädala möödudes platseebo, 200 mg filgotiniibi ja 100 mg filgotiniibi rühmades alla 2,2 mg/dl seerumi fosfaadisaldus vastavalt 1,6%-l, 3,1%-l ja 2,4%-l patsientidest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Reumatoidartriit

Taustal kasutatavate HMR-idega platseebokontrolliga uuringutes (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 ja DARWIN 2) oli 200 mg filgotiniibi rühmas infektsioonide esinemissagedus 12 nädala kohta 18,1%, platseeborühmas 13,3%. Metotreksaadi (MTX) kontrollrühmaga uuringus FINCH 3 oli 200 mg filgotiniibi monoterapia rühmas ning 200 mg filgotiniibi pluss MTX-i rühmas infektsioonide esinemissagedus 24 nädala kohta vastavalt 25,2% ja 23,1%, MTX-i rühmas 24,5%. Infektsioonide üldine ekspositsiooniga kohandatud esinemissagedus (*exposure-adjusted incidence rate*, EAIR) oli 200 mg filgotiniibi rühmas kõigis seitsmes II ja III faasi kliinilises uuringus (2267 patsienti) 100 ekspositsioonipõhise patsiendiaasta kohta 26,5.

Taustal kasutatavate HMR-idega platseebokontrolliga uuringutes oli 200 mg filgotiniibi rühmas tõsiste infektsioonide esinemissagedus 12 nädala kohta 1,0%, platseeborühmas 0,6%. MTX-i kontrollrühmaga uuringus FINCH 3 oli 200 mg filgotiniibi monoterapia rühmas ning 200 mg filgotiniibi pluss MTX-i rühmas tõsiste infektsioonide esinemissagedus 24 nädala kohta vastavalt 1,4% ja 1,0%, MTX-i rühmas 1,0%. Tõsiste infektsioonide üldine EAIR oli 200 mg filgotiniibi rühmas kõigis seitsmes II ja III faasi kliinilises uuringus (2267 patsienti) 100 patsiendiaasta kohta 1,7. Kõige sagedamini esinev tõsine infektsioon oli pneumoonia. Tõsiste infektsioonide EAIR jäi pikaajalisel kasutamisel stabiilseks.

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes esines 65-aastastel ja vanematel patsientidel suurem raskete infektsioonide risk.

Taustal kasutatavate HMR-idega platseebokontrolliga uuringutes olid 200 mg filgotiniibi rühmas infektsioonidega seotud kõrvaltoimete esinemissagedused 12 nädala kohta platseeboga võrreldes järgmised: Ülemiste hingamisteede infektsioon (3,3% *versus* 1,8%), kuseteede infektsioon (1,7% *versus* 0,9%), kopsupõletik (0,6% *versus* 0,4%) ja võõtohatis (0,1% *versus* 0,3%). Suurem osa võõtohatisete juhte hõlmasid üht dermatoomi ega olnud rasked. Võõtohatisete üldine EAIR kõigis seitsmes II ja III faasi kliinilises uuringus (kus vastavalt kokku 2267 patsienti said 200 mg ja 1647 patsienti 100 mg) oli 200 mg rühmas 1,6 ning 100 mg rühmas 1,1 ekspositsioonipõhise patsiendiaasta kohta.

Haavandiline koliit

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes olid tõsiste infektsioonide tüübid üldiselt sarnased nendega, millest teatati reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes filgotiniibi monoterapia ravirühmades.

Kahes platseebokontrolliga induktsioonravi uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 200 mg filgotiniibi rühmas 0,6%, 100 mg filgotiniibi rühmas 1,1% ning platseeborühmas 1,1%. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 200 mg filgotiniibi rühmas 1%, vastavas platseeborühmas aga 0%. Säilitusravi uuringu 100 mg filgotiniibi rühmas oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 1,7%, vastavas platseeborühmas aga 2,2%.

Oportunistlikud infektsioonid (v.a TB)

Taustal kasutatavate HMR-idega platseebokontrolliga reumatoidartriidi uuringutes 200 mg filgotiniibi rühmas ega platseebo rühmas oportunistlike infektsioone 12 nädala jooksul ei esinenud. MTX-i kontrollrühmaga uuringus FINCH 3 oli 200 mg filgotiniibi monoterapia rühmas, 200 mg filgotiniibi pluss MTX-i rühmas ja MTX-i rühmas oportunistlike infektsioonide esinemissagedus 24 nädala kohta vastavalt 0, 0,2% ja 0. Oportunistlike infektsioonide üldine EAIR oli 200 mg filgotiniibi rühmas kõigis seitsmes II ja III faasi kliinilises reumatoidartriidi uuringus (2267 patsienti) 100 patsiendiaasta kohta 0,1.

Iiveldus

Esimese 24 filgotiniibiga ravimise nädala vältel teatati iiveldusest, mis oli üldiselt mööduv.

Kreatiini fosfokinaas

Esimese 12 filgotiniibiga ravimise nädala vältel täheldati kreatiini fosfokinaasi (*creatinine phosphokinase*, CPK) sisalduste annusest sõltuvat tõusu, seejärel jäid need stabiilseks. III faasi uuringutes (FINCH 1, 2 ja 3) oli 24. nädalal CPK keskmine (SD) tõus ravieelse tasemega võrreldes 200 mg ja 100 mg filgotiniibi puhul vastavalt -16 (449) ning 61 (260), platseebo puhul 33 (80) Ü/l.

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes taustal kasutatavate HMR-idega (FINCH 1 ja FINCH 2) teatati 12 nädala jooksul CPK tõusust $> 5 \times \text{ULN}$ platseebo, 200 mg filgotiniibi ja 100 mg filgotiniibi rühmas vastavalt 0,5%-l, 0,3%-l ja 0,3%-l patsientidest. Enamasti ei nõudnud $> 5 \times \text{ULN}$ tõus ravi katkestamist.

Kogemused pikaajalistest jätku-uuringutest

Reumatoidartriit

Pikaajalises jätku-uuringus DARWIN 3 said uuringust DARWIN 1 (N = 497) üle tulnud patsientidest 238 patsienti 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas mediaankestusega 4,4 aastat; uuringust DARWIN 2 (N = 242) üle tulnud patsientidest said 234 patsienti 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas mediaankestusega 4,4 aastat. Pikaajalises jätku-uuringus FINCH 4 sai 1530 patsienti 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas ja 1199 patsienti 100 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas, kusjuures ravikuuri mediaankestus oli 1,5 aastat. Filgotiniibi ohutusprofiil oli II ja III faasi uuringutes sarnane.

Haavandiline koliit

Pikaajalises jätku-uuringus (SELECTION LTE) patsientidel, kes osalesid uuringus SELECTION, said patsiendid 200 mg filgotiniibi (N = 871), 100 mg filgotiniibi (N = 157) või platseebot (N = 133) mediaankestusega vastavalt 55, 36 ja 32 nädalat. Filgotiniibi ohutusprofiil vastas uuringu SELECTION induktsioon- ja säilitusravi faasidele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Filgotiniibi on manustatud kliinilistes uuringutes pärast ühekordset ja üks kord ööpäevas manustamist kuni 450 mg ilma annust piirava toksilisuseta. Kõrvaltoimed olid võrreldavad nendega, mida on täheldatud väiksemate annustega, erilisi toksilisusi ei tuvastatud. Farmakokineetilised andmed tervetel isikutel osutavad, et pärast üht filgotiniibi 100 mg annust väljutatakse umbes 50% manustatud annusest

24 tunni jooksul alates annustamisest ning 90% annusest väljutatakse 72 tunni jooksul. Üleannustamise korral soovitatakse patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Filgotiniibi üleannustamise ravi koosneb üldistest toetavatest meetmetest, sh elutähtsate näitajate monitoorimine ning patsiendi kliinilise oleku jälgimine. Ei ole teada, kas filgotiniibi saab eemaldada dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosuppressandid, selektiivsed immunosuppressandid, ATC kood: L04AA45

Toimemehhanism

Filgotiniib on adenosini trifosfaadiga (*adenosine triphosphate*, ATP) konkureeriv ning pöörduv JAK-perekonna inhibiitor. JAK-id on rakusisesed ensüümid, mis edastavad signaale, mis tulenevad tsütokiini või kasvufaktori retseptori interaktsioonidest rakumembraanil. JAK1 on oluline põletikuliste tsütokiinide signaalide vahendamisel, JAK2 müelopoeesi ja erütropoeesi vahendamisel ning JAK3 mängib olulist rolli immuunsuse homöostaasis ja lümfopoeesis. Signaali ülekanderadadel fosforüleerivad ja aktiveerivad JAK-id signaalimuundureid ja transkriptsiooni aktivaatoreid (*signal transducers and activators of transcription*, STAT-id), mis moduleerivad rakusisest tegevust, sh geeniekspressiooni. Filgotiniib moduleerib neid signaali ülekanderadu, takistades fosforüleerimist ja STAT-ide aktivatsiooni. Biokeemilistes analüüsides inhibeeris filgotiniib selektiivselt JAK1 aktiivsust ja näitas filgotiniibi > 5-kordset tugevust JAK1 suhtes võrreldes JAK2, JAK3 ja TYK2. Inimese rakuanalüüsides pärssis filgotiniib esmajoones JAK1/JAK3-vahendatud interleukiini (IL)-2, IL-4 ja IL-15, JAK1/2-vahendatud IL-6 ja JAK1/TYK2-vahendatud I tüüpi interferoonide heterodimeersete tsütokiini retseptorite pärivoolu signaali ülekandeid koos funktsionaalse selektiivsusega tsütokiini retseptorite osas, mis signaliseerivad JAK2 või JAK2/TYK2 paaride kaudu. GS-829845, filgotiniibi peamine metaboliit, oli *in vitro* analüüsides filgotiniibist ligikaudu 10 korda vähem aktiivne, näidates samas üles sarnast JAK1 eelistavat inhibiitori aktiivsust. *In vivo* rotimudelilises esines üldine farmakodünaamiline toime peamiselt metaboliidi kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

IL-6 poolt indutseeritud STAT1 fosforülatiooni inhibeerimine

Filgotiniibi manustamisel tekkis annusest sõltuv IL-6 indutseeritud STAT1 fosforülimise inhibitsioon tervetelt uuritavatelt võetud täisveres. Filgotiniibi manustamine ei mõjutanud JAK2-seonduva GM-CSF-i poolt indutseeritud STAT5 fosforülimist.

Immunoglobuliinid

Uuringutes FINCH 1, 2 ja 3 jäid seerumi IgG, IgM-i ja IgA väärtuste mediaan- ja kvartiilidevahelised vahemikud enamasti normvahemikesse reumatoidartriidiga patsientidel 24-nädalase ja haavandilise koliidiga patsientidel 58-nädalase filgotiniibiga ravi vältel.

Hematoloogilised toimed

Uuringutes FINCH 1, 2 ja 3 reumatoidartriidiga patsientidel seostati ravi filgotiniibiga keskmise ALC väikese ja mööduva tõusuga, mis jäi normvahemiku piiresse ja taastus ravi jätkudes 12. nädalaks aegamööda ravieelse tasemeni või selle lähedale. Uuringutes FINCH 1, 2 ja 3 jäid hemoglobiini mediaanväärtused 24-nädalase filgotiniibiga ravimise vältel enamasti stabiilselt normvahemikku. Esimese 4 filgotiniibiga ravimise nädala vältel täheldati kergelt vähenemist trombotsüütide mediaanarvudes, seejärel jäid need 24 nädala jooksul stabiilseks. Trombotsüütide arvu mediaanid jäid normvahemikku.

Uuringus SELECTION haavandilise koliidiga patsientidel jäid hemoglobiini mediaansed väärtused stabiilseks 58-nädalase filgotiniibiga ravi vältel.

C-reaktiivne valk

Seerumi C-reaktiivse valgu (CRV) näidu alanemist märgati juba 2 nädalat pärast ravi alustamist filgotiniibiga ning see püsis reumatoidartriidiga patsientidel 24 ravinädala vältel ja haavandilise koliidiga patsientidel 58 ravinädala vältel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Üks kord ööpäevas manustatava filgotiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi uuringus (FINCH 1, 2 ja 3). Need olid randomiseeritud, topeltpimedad, mitmekeskuselised uuringud patsientidega, kellel oli vastavalt Ameerika Reumatoloogiakolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) / Euroopa Reumavastase Liiga (*European League Against Rheumatism*, EULAR) 2010. a kriteeriumitele diagnoositud mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit.

FINCH 1 oli 52-nädalane uuring 1755 reumatoidartriidiga patsiendiga, kellel oli MTX-i puhul ebapiisav ravivastus. Patsiendid said üks kord ööpäevas 200 mg filgotiniibi, üks kord ööpäevas 100 mg filgotiniibi, iga 2 nädala järel adalimumabi või platseebot, mis kõik lisandusid stabiilsele taustal antavale MTX-ile. 24. nädalal randomiseeriti platseebot saavad patsiendid ümber, saama 100 mg või 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas kuni 52. nädalani. Esmane tulemusnäitaja oli ACR20 vastuse saavutanud patsientide osakaal 12. nädalal.

FINCH 2 oli 24-nädalane uuring 448 reumatoidartriidiga patsiendiga, kellel oli bHMR-ide puhul ebapiisav ravivastus. Patsiendid said üks kord ööpäevas 200 mg filgotiniibi, üks kord ööpäevas 100 mg filgotiniibi või platseebot, mis kõik lisandusid stabiilsetele taustal antavatele tavapärastele sünteetilistele HMR-i(de)le (tsHMR[-id]): MTX, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin või leflunomiid. Esmane tulemusnäitaja oli ACR20 vastuse saavutanud patsientide osakaal 12. nädalal.

FINCH 3 oli 52-nädalane uuring 1249 reumatoidartriidiga patsiendiga, kes ei olnud saanud ravi MTX-iga. Patsiendid said üks kord ööpäevas 200 mg filgotiniibi pluss MTX-i üks kord nädalas, üks kord ööpäevas 100 mg filgotiniibi pluss MTX-i üks kord nädalas, üks kord ööpäevas 200 mg filgotiniibi (monoteraapia) või MTX-i (monoteraapia) üks kord nädalas. Esmane tulemusnäitaja oli ACR20 vastuse saavutanud patsientide osakaal 24. nädalal.

Kliiniline vastus

ACR20 ravivastuse kõrgemad määrad võrreldes platseebo või MTX-iga avaldusid 2. nädalal ning püsisid kuni 52. nädalani.

Ravi 200 mg filgotiniibiga andis platseebo ja MTX-iga võrreldes parema tulemuse kõigis ACR-i komponentides, sh valulike ja paistes liigeste arv, patsiendi ja arsti üldised hinnangud, tervise hindamisküsimustiku puude indeks (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), valu hinnang ja kõrge tundlikkusega CRP. Kahes III faasi uuringus (FINCH 1 ja FINCH 2) tehti võrdlused (platseeboga) ka MTX-iga või tsHMR-i(de)ga (vt eespool).

Haiguse madal aktiivsus ja remissioon

III faasi uuringutes saavutas 12. ja 24. nädalaks 200 mg filgotiniibi pluss MTX-i või muud tsHMR-i saanud patsientidest märkimisväärselt suurem protsent madala haiguse aktiivsuse ja/või remissiooni ($\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ ja $\text{DAS28-CRP} < 2,6$) kui platseebot või MTX-i kasutanud patsiendid. Filgotiniib 200 mg oli FINCH 1 uuringus 12. nädalal adalimumabiga võrreldes $\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ osas samaväärne (tabel 3).

Tabel 3. Kliiniline vastus 12., 24. ja 52. nädalal uuringutes FINCH 1, 2 ja 3

Ravi	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bHMR-IR			FINCH 3 MTX-ravi mittesaanud			
	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				+ tsHMR						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Nädal											
ACR20 (patsientide protsent)											
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 (patsientide protsent)											
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 (patsientide protsent)											
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 (patsientide protsent)											
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 (patsientide protsent)											
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, muutus ravielsega võrreldes (keskmine)											
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; bHMR: bioloogiline HMR; tsHMR: tavapärase sünteetiline HMR; HMR: haigust modifitseeriv ravim; FIL: filgotiniib; IR (*inadequate responder*): ebapiisav ravivastus; mono: monoteraapia; MTX: metotreksaat; PBO: platseebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus platseebo (versus MTX FINCH 3 puhul) (statistiliselt oluline erinevus koos paljususe kohandustega).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus platseebo (versus MTX FINCH 3 puhul) (nominaalne p-väärtus).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 versus adalimumab FINCH 1 puhul (samaväärsuse test, statistiliselt oluline erinevus koos paljususe kohandustega) (analüüsitud üksnes DAS28-CRP ≤ 3,2 ja < 2,6 paarivõrdluste osas).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 versus adalimumab FINCH 1 puhul (samaväärsuse test, nominaalne p-väärtus) (analüüsitud üksnes DAS28-CRP ≤ 3,2 ja < 2,6 paarivõrdluste osas).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 versus adalimumab FINCH 1 puhul (paremus test, nominaalne p-väärtus) (analüüsitud üksnes ACR20/50/70 ning DAS28-CRP ≤ 3,2 ja < 2,6 paarivõrdluste osas).

Märkus. Võrdlused tehti ka stabiilse taustravi MTX-iga (FINCH 1) või tsHMR-i(de)ga (FINCH 2).

Röntgenoloogiline vastus

Struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise inhibeerumist hinnati modifitseeritud täieliku Sharpi skoori (mTSS) ja selle komponentide, erosiooni skoori ja liigeseruumi kitsenemise skooriga 24. ja 52. nädalal uuringutes FINCH 1 ja FINCH 3.

Patsientidel, kellel oli MTX-ile ebapiisav ravivastus, pidurdas ravi filgotiniibi pluss MTX-iga 24. nädalal statistiliselt oluliselt struktuurse liigesekahjustuse progresseerumist võrreldes platseebo pluss MTX-iga (tabel 4). Erosiooni ja liigeseruumi kitsenemise skooride analüüsid olid vastavuses üldiste skooridega.

Tabel 4. Röntgenoloogiline vastus 24. ja 52. nädalal uuringutes FINCH 1 ja 3

Ravi	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-ravi mittedaanud			
	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
Nädal								
Modifitseeritud Sharpi koguskoor (mTSS), keskmine (SD) muutus ravieelsega võrreldes								
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)
Ilma röntgenoloogilise progressioonita patsientide osakaal^a								
24	88% ^{**}	86%	86%	81%	81% [†]	77%	83% [†]	72%
52	88%	81%	82%	–	81% ^{††}	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotiniib; IR: ebapiisav ravivastus; mono: monoterapia; MTX: metotreksaat; PBO: platseebo.

a Progressseerumise puudumine määratletud kui mTSS-i muutus ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus platseebo (statistiliselt oluline erinevus koos paljususe kohandustega).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus platseebo (versus MTX FINCH 3 puhul) (nominaalne p-väärtus).

Kehalise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemusnäitajad

Ravi 200 mg filgotiniibiga andis tulemuseks olulise paranemise kehalises funktsioonis, mõõdetuna HAQ-DI muutusena ravieelsest tasemest (tabel 5).

Tabel 5. Keskmine HAQ-DI muutus ravieelsega võrreldes 12., 24. ja 52. nädalal uuringutes FINCH 1, 2 ja 3

Ravi	Keskmine muutus ravieelse tasemega võrreldes										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bHMR-IR			FINCH 3 MTX-ravita			
	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				+ tsHMR						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Nädal											
Tervise hindamise küsimustiku puude indeks (HAQ-DI)											
Ravieelne skoor	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69 ^{***}	-0,56 ^{***}	-0,61	-0,42	-0,55 ^{***}	-0,48 ^{***}	-0,23	-0,85 ^{†††}	-0,77 ^{†††}	-0,76 ^{†††}	-0,61
24	-0,82 ^{†††}	-0,75 ^{†††}	-0,78	-0,62	-0,75 ^{†††}	-0,60 ^{††}	-0,42	-0,94 ^{***}	-0,90 ^{**}	-0,89 [†]	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	–	–	–	–	-1,00 ^{†††}	-0,97	-0,95 [†]	-0,88

ADA: adalimumab; bHMR: bioloogiline HMR; tsHMR: tavapärane sünteetiline HMR; HMR: haigust modifitseeriv ravim; FIL: filgotiniib; IR: ebapiisav ravivastus; mono: monoterapia; MTX: metotreksaat; PBO: platseebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus platseebo (statistiliselt oluline erinevus koos paljususe kohandustega).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus platseebo (versus MTX FINCH 3 puhul) (nominaalne p-väärtus).

Terviseseisundiga seotud tulemusnäitajaid hinnati lühikese vormi terviseküsimustikuga (*Short Form, SF-36*). Patsiendid, keda raviti 200 mg filgotiniibi pluss MTX-i või muu tsHMR-iga, näitasid 12. ja 24. nädalal paremat paranemist ravieelse tasemega võrreldes nii füüsilise komponendi koguskooris SF-36-s kui ka kroonilise haiguse raviväsimuse funktsionaalse hindamise skooris (FACIT-F) kui platseebo pluss MTX/tsHMR-i või MTX-iga ravitud patsiendid.

Pikaajaline efektiivsus

Pikaajalises II faasi avatud jätku-uuringus (DARWIN 3) täheldati püsivaid ja kestvaid ravivastuseid, kusjuures ACR20/50/70 ravivastused püsisid 200 mg filgotiniibi monoterapia või koos MTX-iga saanud patsientidel kuni 3 aastat.

Haavandiline koliit

Üks kord ööpäevas manustatava filgotiniibi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo kliiniku skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor ≥ 2 ; pärasoole verejooksu alamskoor ≥ 1 ; roojamissageduse alamskoor ≥ 1 ja arsti üldise hinnangu alamskoor ≥ 2) patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga IIb/III faasi kombineeritud uuringus (SELECTION). Uuring SELECTION hõlmas kaht induktsioonravi uuringut (UC-1 ja UC-1), millele järgnes säilitusravi uuring (UC-3), kogukestusega 58 ravinädalat. Patsientidel lubati kasutada stabiilses annuses kaasuvaid haavandilise koliidi ravimeid, sh suukaudsed aminosalitsülaadid, suukaudsed kortikosteroidid (prednisooni ekvivalentannus kuni 30 mg ööpäevas) ja immunomodulaatorid (asatiopriin, 6-MP või metotreksaat).

UC-1 oli 11-nädalane induktsioonravi uuring 659 haavandilise koliidiga patsiendil, kes ei olnud saanud ravi bioloogilise ravimiga ning kellel ilmnis ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või talumatus kortikosteroidide või immunomodulaatorite vastu. Patsiendid said 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas (N = 245), 100 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas (n = 277) või platseebot (N = 137). Ravielselt oli 56%-l patsientidest endoskoopia alamskoor 3, 24% said üksnes suukaudseid kortikosteroidide, 23% üksnes immunomodulaatoreid, 7% kortikosteroidide ja immunomodulaatoreid ning 47% ei saanud ei kortikosteroidide ega immunomodulaatoreid.

UC-2 oli 11-nädalane induktsioonravi uuring 689 haavandilise koliidiga patsiendil, kes olid saanud ravi bioloogilise ravimiga ning kellel ilmnis ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või talumatus tuumori nekroosifaktori (TNF) blokaatori või vedolizumabi vastu. Patsiendid said 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas (N = 262), 100 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas (n = 285) või platseebot (N = 142). Ravielselt oli 78%-l patsientidest endoskoopia alamskoor 3; 85%-l oli ravi ebaõnnestunud vähemalt ühe varasema TNF-i blokaatoriga, 52%-l oli ravi ebaõnnestunud vedolizumabiga ning 43%-l oli ravi ebaõnnestunud vähemalt ühe TNF-i blokaatori ja vedolizumabiga; 36% said üksnes suukaudseid kortikosteroidide, 13% üksnes immunomodulaatoreid, 10% kortikosteroidide ja immunomodulaatoreid ja 41% ei saanud ei kortikosteroidide ega immunomodulaatoreid.

UC-1 ja UC-2 esmane tulemusnäitaja oli 10. nädalaks kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal. Kliiniline remissioon oli määratletud kui Mayo kliiniku skoori endoskoopia alamskoor 0 või 1 (endoskoopia alamskoor 0 oli määratletud kui normaalne või inaktiivne haigus ja alamskoor 1 oli määratletud kui erüteemi olemasolu, vähenenud vaskulaarne muster ja rabaduse puudumine), pärasoole verejooksu alamskoor 0 (pärasoole verejooksu puudumine) ning vähemalt ühepunktiline vähenemine väljaheite sageduse alamskooris ravieelse tasemega võrreldes, et saavutada 0 või 1. Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid remissiooni Mayo kliiniku skoori järgi, endoskoopilist remissiooni ning histoloogilist remissiooni 10. nädalal.

UC-3 oli 47-nädalane säilitusravi uuring 558 haavandilise koliidiga patsiendil, kes saavutasid filgotiniibiga kliinilise ravivastuse või remissiooni 10. nädalal uuringus UC 1 (N = 320) või UC-2 (N = 238). Kliiniline ravivastus oli määratletud kui Mayo kliiniku skoori vähenemine ≥ 3 punkti võrra ja $\geq 30\%$ vähenemine ravieelse tasemega võrreldes koos kaasneva ≥ 1 -punktalise vähenemisega pärasoole verejooksude absoluutses alamskooris 0 või 1. Patsiendid randomiseeriti 11. nädalal uuesti saama kuni 58. nädalani kas oma filgotiniibi induktsioonannust või platseebot. Nagu ka uuringutes UC-1 ja UC-2, oli patsientidel lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosalitsülaate või immunomodulaatoreid; samas oli kolm nädalat pärast uuringuga liitumist nõutav kortikosteroidide annuse vähendamine. Esmane tulemusnäitaja oli 58. nädalaks kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal. Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid remissioon Mayo kliiniku skoori järgi, püsiv kliiniline remissioon, 6-kuuline kortikosteroididevaba kliiniline remissioon, endoskoopiline remissioon ja histoloogiline remissioon 58. nädalal.

Kliinilised tulemused

Uuringutes UC-1 ja UC-2 saavutas 10. nädalaks kliinilise remissiooni 200 mg filgotiniibi rühmas oluliselt suurem osa patsiente kui platseeborühmas (tabel 6). Platseeboga võrreldes saavutas oluliselt suurem osa 200 mg filgotiniibi saanud, varem bioloogilisi ravimeid mitte saanud patsientidest (UC-1) 10. nädalaks Mayo kliiniku skoori järgi remissiooni, endoskoopilise remissiooni ja histoloogilise remissiooni (tabel 6).

Filgotiniib 100 mg rühmas ei olnud uuringutes UC-1 ega UC-2 efektiivsus platseeboga võrreldes 10. nädalal statistiliselt nii oluline.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 10. nädalal induktsioonravi uuringutes UC-1 ja UC-2

Tulemusnäitaja n (%)	UC-1 Bioloogilisi ravimeid mitte saanud N = 659			UC-2 Bioloogilisi ravimeid saanud ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Platseebo N = 137	Ravierinevus ja 95% CI	FIL 200 mg N = 262	Platseebo N = 142	Ravierinevus ja 95% CI
Kliiniline remissioon^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
Ravi ebaõnnestumine nii TNF-i kui ka vedolizumabiga ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Remissioon Mayo kliiniku skoori järgi^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%)
Endoskoopiline remissioon^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%)
Histoloogiline remissioon^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: usaldusintervall; FIL: filgotiniib; MCS = Mayo kliiniku skoor.

- a Bioloogilisi ravimeid saanud = patsiendid, kellel on varem esinenud ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või talumatus TNF-i blokaatori või vedolizumabi vastu.
- b Esmane tulemusnäitaja. Kliiniline remissioon oli määratletud kui Mayo kliiniku skoori endoskoopia alamskoor 0 või 1 (endoskoopia alamskoor on määratletud kui erüteemi olemasolu, vähenenud vaskulaarne muster, rabaduse puudumine), pärasoole verejooksu alamskoor 0 (pärasoole verejooksu puudumine) ning vähemalt ühepunktiline vähenemine väljajehete sageduse alamskooris ravieelse tasemega võrreldes, et saavutada 0 või 1.
- c Alarühma analüüs lähtus patsientidest, kellel varasem ravi nii TNF-i blokaatori kui ka vedolizumabiga ebaõnnestus.
- d MCS-i remissioon oli määratletud kui MCS ≤ 2 ilma ühegi individuaalse > 1 alamskooriga.
- e Endoskoopiline remissioon määratleti kui Mayo kliiniku skoori endoskoopia alamskoor 0.
- f Histoloogilist remissiooni hinnati Geboesi histoloogiaskaalal ning see oli määratletud kui aste 0/≤ 0,3, aste 1/≤ 1,1, aste 2a/≤ 2A.3, aste 2b/2B.0, aste 3/3,0, aste 4/4,0 ja aste 5/5,0.

Uuringutes UC-1 ja UC-2 oli kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal filgotiniib 200 mg saanud patsientide puhul 10. nädalal vastavalt 66,5% ja 53,1%, platseebot saanud patsientide puhul aga 46,7% ja 17,6%.

Säilitusravi uuringus (UC-3) saavutas oluliselt suurem osa patsientidest, kes said kas filgotiniibi 200 mg või filgotiniibi 100 mg, 58. nädalal kliinilise remissiooni, kui võrrelda platseebot saanud patsientidega. Kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal on näidatud 7. tabelis. Oluliselt suurem osa filgotiniibi 200 mg saanud patsientidest saavutas platseeborühmaga võrreldes 58. nädalaks remissiooni Mayo kliiniku skoori järgi, püsiva kliinilise remissiooni, 6-kuulise kortikosteroididevaba kliinilise remissiooni, endoskoopilise remissiooni ja histoloogilise remissiooni.

Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad ravis filgotiniib 100 mg-ga ei olnud platseeboga võrreldes 58. nädalal statistiliselt olulised.

Tabel 7. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 58. nädalal säilitusravi uuringus UC-3.

Tulemusnäitaja n (%)	Induktsioon FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Platseebo N = 98	Ravierinevus ja 95% CI
Kliiniline remissioon^{a b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%; 35,9%) p < 0,0001
Bioloogilisi ravimeid mitte saanud	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Bioloogilisi ravimeid saanud	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Remissioon Mayo kliiniku skoori järgi^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%; 35,0%) p < 0,0001
Püsiv kliiniline remissioon^{d b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%; 20,6%) p = 0,0024
Bioloogilisi ravimeid mitte saanud	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Bioloogilisi ravimeid saanud	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
6-kuuline kortikosteroididevaba remissioon^{e b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%; 33,9%) p = 0,0055
Bioloogilisi ravimeid mitte saanud	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Bioloogilisi ravimeid saanud	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Endoskoopiline remissioon^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%; 17,1%) p = 0,0157
Histoloogiline remissioon^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%; 35,2%) p < 0,0001

CI: usaldusintervall; FIL: filgotiniib; MCS: Mayo kliiniku skoor.

- a Esmane tulemusnäitaja. Kliiniline remissioon oli määratletud kui Mayo kliiniku skoori endoskoopia alamskoor 0 või 1 (endoskoopia alamskoor on määratletud kui erüteemi olemasolu, vähenenud vaskulaarne muster, rabaduse puudumine), pärasoole verejooksu alamskoor 0 (pärasoole verejooksu puudumine) ning vähemalt ühepunktiline vähenemine väljaheite sageduse alamskooris ravieelse tasemega võrreldes, et saavutada 0 või 1.
- b Alamrühma analüüs lähtus patsientide osalemisest uuringus UC-1 (bioloogilisi ravimeid mitte saanud) või UC-2 (bioloogilisi ravimeid saanud; TNF-i blokaator ja/või vedolizumab).
- c MCS-i remissioon oli määratletud kui MCS \leq 2 ilma individuaalse $>$ 1 alamskoorita.
- d Püsiv kliiniline remissioon oli määratletud kui kliiniline remissioon nii 10. kui ka 58. nädalal.
- e 6-kuuline kortikosteroididevaba remissioon oli määratletud kui kliiniline remissioon 58. nädalal patsientidel, kes said kortikosteroidravi uuringus UC-3 ravi alguses ning kes 58. nädalaks ei olnud vähemalt 6 kuud saanud kortikosteroide.
- f Endoskoopiline remissioon oli määratletud kui MCS-i endoskoopiline alamskoor 0.
- g Histoloogilist remissiooni hinnati Geboesi histoloogiaskaalal ning see oli määratletud kui aste 0/ \leq 0,3, aste 1/ \leq 1,1, aste 2a/ \leq 2A.3, aste 2b/2B.0, aste 3/3,0, aste 4/4,0 ja aste 5/5,0.

Endoskoopiline ravivastus

Endoskoopiline ravivastus oli määratletud kui endoskoopiline alamskoor 0 või 1. Uuringutes UC-1 ja UC-2 endoskoopilise ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli 200 mg filgotiniibi saanud patsientide hulgas 10. nädalal vastavalt 33,9% ja 17,2%, platseebot saanud patsientide seas vastavalt 20,4% ja 7,7%. Uuringus UC-3 saavutasid endoskoopilise remissiooni 58. nädalaks 40,7% 200 mg filgotiniibi saanud patsientidest ning 15,3% platseebot saanud patsientidest.

Tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) tulemusnäitajad

200 mg filgotiniibi saanud patsiendid teatasid üldiselt elukvaliteedi tõusust (paranemisest) ning kõigis neljas põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ) domeeniskooris (soolestikusümptomid, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon) 10. nädalal uuringutes UC-1, UC-2 ning 58. nädalal uuringus UC-3.

Pikaajaline jätku-uuring

Patsiendid, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust või remissiooni uuringute UC-1 ja UC-2 10. nädalaks, võisid avatud uuringus SELECTION LTE saada filgotiniibi 200 mg. Pärast 12-nädalast lisaravi filgotiniibiga 200 mg uuringus SELECTION LTE, oli uuringutest UC-1 ja UC-2 tulnud patsientide osakaal, kes saavutas osalise remissiooni Mayo kliiniku skoori järgi, vastavalt 17,1% (12/70) ja 16,7% (15/90), ja osalise Mayo kliiniku skoori ravivastuse saavutas vastavalt 65,7% (46/70) ja 62,2% (56/90). Osaline remissioon Mayo kliiniku skoori järgi oli määratletud kui osaline MCS ≤ 1 ning osaline ravivastus Mayo kliiniku skoori järgi oli määratletud kui osalise ravivastuse Mayo kliiniku skoori järgi ≥ 2 vähenemine ja vähemalt 30% vähenemine induktsiooniravi eelsest skoorist koos kaasneva ≥ 1 vähenemisega pärasoole verejooksu alamskooris või absoluutne pärasoole verejooksu alamskoor 0 või 1.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada filgotiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise idiopaatilise artriidi (sh reumatoidartriit, anküloseeriv spondüloartriit, psoriaatiline artriit ja juveniilne idiopaatiline artriit) ja haavandilise koliidi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendus filgotiniib kiiresti ja selle mediaanset tipp-plasmakontsentratsiooni täheldati mitmekordse annustamise puhul 2 kuni 3 tundi pärast annustamist; selle peamise metaboliidi GS829845 mediaanset tipp-plasmakontsentratsiooni täheldati mitmekordse annustamise puhul 5 tundi pärast annustamist. Filgotiniibi ja GS829845 ekspositsioonid (AUC) ja C_{max} olid täiskasvanud tervetel uuritavatel ja reumatoidartriidi ja haavandilise koliidiga patsientidel sarnased. Filgotiniibi ja GS829845 ekspositsioonid (AUC) ja C_{max} on annuse terapeutilises vahemikus annusega proportsionaalsed. Filgotiniibi püsioleku kontsentratsioonid saavutatakse 2 kuni 3 päevaga, pärast üks kord ööpäevas manustamist on akumulatsioon ebaoluline. GS829845 püsioleku kontsentratsioonid saavutatakse 4 päevaga, pärast filgotiniibi üks kord ööpäevas manustamist on akumulatsioon ligikaudu 2kordne.

Kui filgotiniibi manustati koos kõrge või madala rasvasisaldusega söögikorruga, ei täheldatud ekspositsioonis kliiniliselt olulisi erinevusi tühja kõhuga manustamisega võrreldes. Filgotiniibi võib võtta koos toiduga või ilma.

Filgotiniibi ja GS-829845 püsioleku ekspositsioonid on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Filgotiniibi ja GS-829845 mitmekordse annuse farmakokineetilised parameetrid patsientide erirühmades pärast 200 mg filgotiniibi suukaudset manustamist koos toiduga või ilma

Parameeter ^a Keskmine (%CV)	Reumatoidartriit ^a		Haavandiline koliit ^b	
	Filgotiniib ^c	GS-829845 ^d	Filgotiniib ^e	GS-829845 ^e
C _{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,01 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg·h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: variatsioonikoeffitsient

- a Uuringute FINCH 1, FINCH 2 ja FINCH 3 intensiivse farmakokineetilise analüüsi põhjal reumatoidartriidiga patsientidel, kes said 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas.
b Uuringu SELECTION farmakokineetilisest analüüsist haavandilise koliidiga patsientidel, kes said 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas.
c N = 37
d N = 33
e N = 13
f N = 12
g N = 11

Jaotumine

Filgotiniibi ja GS-829845 seondumine inimese plasmavalkudega on vähene (seondumine vastavalt 55...59% ja 39...44%). Filgotiniibi vere-plasma osakaal kõikus vahemikus 0,85 kuni 1,1, osutades filgotiniibi ja GS-829845 vererakkudesse jaotumise eelistuse puudumist. Filgotiniib ja GS-829845 on P-gp transporteri substraadid.

Biotransformatsioon

Filgotiniib metaboliseerub ulatuslikult, uriinist ja väljaheitest on muutumatu filgotiniibina leitud vastavalt umbes 9,4% ja 4,5% suukaudselt manustatud annusest. Filgotiniib metaboliseerub peamiselt CES2 ja vähemal määral CES1 vahendusel. Nii CES2 kui ka CES1 moodustavad GS-829845, aktiivse tsirkuleeriva metaboliidi, mis on lähteainest umbes 10 korda väiksema tugevusega. Kliinilise farmakoloogia uuringus moodustasid filgotiniib ja GS-829845 suurema osa plasmas tsirkuleerivast radioaktiivsusest (vastavalt 2,9% ja 92%). Muud suuremaid metaboliite ei tuvastatud.

Kuna nii filgotiniib kui ka GS-829845 suurendavad efektiivsust, ühendati nende kontsentratsioonid üheks parameetriks – AUC_{eff}. AUC_{eff} on filgotiniibi ja GS-829845 AUC summa, korrigeerituna nende vastavate molekulmasside ja potentsiaalidega.

Eritumine

Uriiniga väljutati umbes 87% manustatud filgotiniibi annusest ja selle metaboliitidest, väljaheitega umbes 15% annusest. GS-829845 moodustas umbes 54% (uriinist) ja 8,9% (väljaheitest) tuvastatud annusest. Filgotiniibi ja GS-829845 keskmine terminaalne poolväärtusaeg on vastavalt ligikaudu 7 ja 19 tundi.

Muud erirühmad

Kehakaal, sugu, rass ja vanus

Kehakaal, sugu, rass ja vanus ei mõjutanud oluliselt filgotiniibi või GS-829845 farmakokineetikat (AUC).

Eakad

Filgotiniibi ja GS-829845 keskmistes ekspositsioonides (AUC ja C_{max}) puudusid kliiniliselt olulised erinevused ≥ 65-aastaste eakate ja < 65-aastaste täiskasvanud patsientide vahel.

Neerukahjustus

Filgotiniibi ja GS-829845 farmakokineetikat ei mõjutanud kerge neerukahjustus (CrCl 60 kuni < 90 ml/min). Mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni < 60 ml/min) uuritavatel täheldati filgotiniibi ja GS-829845 ekspositsioonide (AUC) ning kombineeritud AUC_{eff} (≤ 2-kordne) suurenemist. Raske neerukahjustusega (CrCl 15 kuni < 30 ml/min) uuritavatel tõsis filgotiniibi ekspositsioon (AUC) 2,2 korda ning GS-829845 ekspositsioon oluliselt ehk 3,5 korda, põhjustades AUC_{eff} 3-kordse tõusu. Filgotiniibi farmakokineetikat ei ole uuritud lõppfaasis neeruhaigusega (CrCl < 15 ml/min) uuritavatel.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh aste B) uuritavatel täheldati kliiniliselt mitteolulisi muutusi eraldi filgotiniibi ja GS-829845 ekspositsioonis (AUC) või nende kombineeritud AUC_{eff} ekspositsioonis. Filgotiniibi farmakokineetikat ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh aste C) uuritavatel.

Filgotiniibi toime teistele ravimitele

Filgotiniibi potentsiaalsed koostoimed samaaegselt manustatavate ravimitega on esitatud allpool tabelis 9 (suurenemine on tähistatud kui „↑“, vähenemine kui „↓“ ja muutuseta kui „↔“; toime puudumise piirid on 70 - 143%, kui ei ole teisiti märgitud).

Tabel 9. Filgotiniibi koostoime uuringud¹

Ravimid terapeutiliste valdkondade kaupa / võimalik koostoimemehhanism	Mõju ravimite sisaldusele. AUC, C _{max} keskmine muutus protsentides	Soovitus filgotiniibiga koosmanustamise kohta
INFEKTSIOONIRAVIMID		
Antimükobakteriaalsed		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) ² (P-gp indutseerimine)	Filgotiniib: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C _{max} : ↓ 19% AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33%	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Seenevastased		
Itrakonasool (200 mg ühekordne annus) ³ (P-gp inhibeerimine)	Filgotiniib: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21%	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
MAOHAPPESUST VÄHENDAVALD AINED		
Famotidiin (40 mg kaks korda ööpäevas) ² (Suurendab mao pH-d)	Filgotiniib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ravimid terapeutiliste valdkondade kaupa / võimalik koostoimemehhanism	Mõju ravimite sisaldusele. AUC, C _{max} keskmine muutus protsentides	Soovitus filgotiniibiga koosmanustamise kohta
Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) ² (Suurendab mao pH-d)	Filgotiniib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin (40 mg ühekordne annus) ⁴ (CYP3A4/ OATP/BCRP inhibeerimine)	Atorvastatiin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hüdroksü-atorvastatiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Pravastatiin (40 mg ühekordne annus) ⁴ (OATP inhibeerimine)	Pravastatiin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Rosuvastatiin (10 mg ühekordne annus) ⁴ (OATP ja BCRP inhibeerimine)	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
SUUKAUDSED DIABEEDIRAVIMID		
Metformiin (850 mg ühekordne annus) ⁴ (OCT2, MATE1 ja MATE-2K inhibeerimine)	Metformiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Etüünülostradiool (0,03 mg ühekordne annus) / levonorgestreel (0,15 mg ühekordne annus) ⁴	Etüünülostradiool: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestreel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
SEDATIIVID/UINUTID		
Midasolaam (2 mg ühekordne annus) ^{4,5} (CYP3A4 inhibeerimine)	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

GS-829845: filgotiniibi peamine metaboliit.

- Kõik koostoimeuuringud viidi läbi tervetel vabatahtlikel.
- Uuring viidi läbi 200 mg filgotiniibi ühekordse annusega.
- Uuring viidi läbi 100 mg filgotiniibi ühekordse annusega.
- Uuring viidi läbi 200 mg filgotiniibiga üks kord ööpäevas.
- Midasolaami ja 1'OH-midasolaami korral on bioekvivalentsuse piirid 80–125%.
- Kuna nii filgotiniib kui ka GS-829845 suurendavad efektiivsust, ühendati nende kontsentratsioonid üheks parameetrik – AUC_{eff}. AUC_{eff} on filgotiniibi ja GS-829845 AUC kombinatsioon, kohandatuna nende vastavate molekulmasside ja potentsiaalidega.

Filgotiniibi võimalik mõju teistele ravimpreparaatidele

In vitro andmed osutavad, et filgotiniib ja GS-829845 ei inhibeerii järgmiste ensüümide aktiivsust: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides. Filgotiniibi võime indutseerida CYP2B6

konstitutiivse androstaanireseptori (CAR) vahendatud metabolismi *in vivo* ei ole teada. *In vitro* andmete põhjal ei ole võimalik filgotiniibi potentsiaalse inhibeeriva või indutseeriva toime kohta CYP1A2-le järeldusi teha. *In vivo* andmed ei näidanud CYP3A4 vahendatud metabolismi inhibeerimist ega indutseerimist.

In vitro uuringud osutavad, et filgotiniib ja GS-829845 ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides P-gp-d, BCRP-d, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ega OAT4.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Filgotiniibi kantserogeenset potentsiaali hinnati 6-kuulises uuringus rasH2 transgeensete hiirtega ning 2-aastases uuringus rottidega. Filgotiib ei olnud hiirtele kantserogeenne annuses kuni 150 mg/kg/ööpäevas, mille tulemusel ekspositsioonid olid umbes 25 ja 12 korda suuremad kui inimestel 100 mg ja 200 mg üks kord ööpäevas manustatavate annuste korral. 2-aastases uuringus rottidega andis filgotiniib tulemuseks healoomuliste Leydigi-rakuliste kasvujate esinemissageduse kasvu ja latentsuse vähenemise suurimas annuses 45 mg/kg ööpäevas (ekspositsioonid ligikaudu 4,2 korda suuremad kui inimestel 200 mg üks kord ööpäevas annuse korral); selle leiu kliiniline olulisus on väike.

Filgotiniib ei olnud *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni analüüsis, *in vitro* kromosoomihälvete analüüsis ega *in vivo* roti mikrotuumade analüüsis mutageenne ega klastogeenne.

Lõikehammaste ameloblastide degeneratsiooni/nekroosi ebasoodsaid leide täheldati rottidel ekspositsioonide korral, mis olid 21...28 korda suuremad kui kliinilised ekspositsioonid, kui filgotiniibi annus oli 200 mg ning täheldatavate kõrvaltoimeteta tasemel (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) olid ekspositsioonimarginaalid vahemikus 3,5 kuni 8 korda. Selliste hambaleidude olulisust peetakse inimese puhul madalaks, kuna erinevalt täiskasvanud patsientidest püsivad rottide ameloblastid ka täiskasvanueas, toetades lõikehammaste pidevat elukestvat kasvu.

Filgotiniibi kasutamisel täheldati rottidel ja koertel kahjustunud spermatogeneesi ning histopatoloogilisi toimeid isasloomade reproduktiivorganitele (munanditele ja munandimanusele). NOAEL-tasemel on koertel (kõige tundlikum liik) ekspositsioonimarginaal 2,7 korda kõrgem kui inimestel 200 mg üks kord ööpäevas annuse puhul. Histoloogiliste toimete raskus oli annusest sõltuv. Spermatogeneesi ja histopatoloogilised toimed ei olnud täielikult pöörduvad ekspositsioonidel, mis olid ligikaudu 7 kuni 9 korda kõrgemad kui inimesel 200 mg üks kord ööpäevas annuste puhul.

Embrüo-loote arengu uuringud rottide ja küülikutega näitasid embrüoletaalsust ja teratogeensust ekspositsioonidel, mis on võrreldavad ekspositsiooniga inimestel annuse juures 200 mg filgotiniibi üks kord ööpäevas. Kõigil filgotiniibi annusetasemetel täheldati vistseraalseid ja skeletaalseid väärearenguid ja/või variatsioone.

Filgotiniibi manustati tiinetele rottidele annustes 25, 50 ja 100 mg/kg/ööpäevas. Kõigil annusetasemetel täheldati annusega seotud esinemissageduse tõusu sisemise hüdrosefaalia, kusejuhade laienemise ning mitme lülisamba lüli anomaalia puhul. Annuse 100 mg/kg/ööpäevas korral täheldati suuremat arvu varaseid ja hiliseid resorptsioone koos elujõuliste loodete vähenenud arvuga. Lisaks vähenes loodete kehakaal.

Küülikutel põhjustas filgotiniib annusetasemel 60 mg/kg/ööpäevas vistseraalseid väärearenguid peamiselt kopsudes ja südame-veresoonkonnas. Filgotiniib põhjustas skeleti väärearenguid, mis kahjustasid lülisamba piirkonda annusetasemetel 25 ja 60 mg/kg/ööpäevas, peamiselt lülisamba lülides, roietes ja rinnakulülides. 10 mg/kg/ööpäevas filgotiniibi kasutamisel esines ka rinnakulülide kokkukasvamist. Annusel 60 mg/kg/ööpäevas täheldati skeleti väljaarenemata luustumist.

Filgotiniibi ja GS-829845 pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel kahjulikku mõju pre- ega postnataalsele arengule ei täheldatud. Filgotiniibi ja GS-829845 tuvastati imetatavatel rotipoegadel pärast filgotiniibi manustamist imetavale emarotile alates viljastumise 6. päevast kuni 10 päeva pärast poegimist annusetasemetel 2, 5 ja 15 mg/kg ööpäevas, tõenäoliselt filgotiniibi esinemise tõttu piimas. Suurimas testitud annuses oli emaslooma süsteemne ekspositsioon (AUC) filgotiniibi suhtes ligikaudu 2 korda kõrgem kui inimestel 200 mg üks kord ööpäevas annuse korral; imetatavate poegade ekspositsioonid olid alla 6% ema ekspositsioonist 10. poegimisjärgsel päeval. Loomade vähese kokkupuute tõttu peeti pre-/postnataalse arengu uuringut ebaselgeks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseerituditärklis
Kolloidne ränidioksiid
Fumaarhape
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid polüpropüleenist (PP) keeratava lapsekindla korgiga, mille all on induktioonkuumutatud alumiiniumfooliumist kate. Iga pudel sisaldab kas anumaid või kotikest, mis sisaldab silikageelist desikanti ja on kinnitatud polüesterrõngaga.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: väliskarp, mis sisaldab 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletti, ja väliskarp, mis sisaldab 90 (3 pudelit, igas 30) õhukest polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Säilitamise eritingimused

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/20/1480/001

EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. september 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Jyseleca müügi alustamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonikanalid, levitamiskiisid ning kõik muud programmi aspektid.

Programmi eesmärk on suurendada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkust raskete ja oportunistlike infektsioonidega seotud riskide osas, loote väärarengute (rasedusrisk) kohta, venoossete tromboemboliade (VTE) ja suurte kardiovaskulaarsete nähtude (*major cardiovascular events*, MACE), pahaloomuliste kasvujate, sealhulgas mittemelanoomse nahavähi osas ning nende riskide juhtimise kohta.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Jyseleca turule tuuakse, on kõigil tervishoiuteenuste osutajatel ja patsientidel/hooldajatel, kes peaksid välja kirjutama, väljastama või kasutama Jyselecat, juurdepääs järgmisele teabepaketile:

Tervishoiutöötaja teabematerjal peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõte
- juhised tervishoiutöötajatele
- patsiendi hoiatuskaart

Juhised tervishoiutöötajatele peavad koosnema järgmistest võtmeelementidest:

- Üldised sissejuhatavad väljendid, et tervishoiutöötaja juhend sisaldab olulist teavet, mis aitab patsientidega läbi arutada neile filgotiniibi väljakirjutamist. Juhendis antakse teavet ka meetmete kohta, mida saab võtta patsiendi riski vähendamiseks filgotiniibi peamiste ohutusaspektide osas
- Väljendid tervishoiutöötajatele, et teavitada patsiente patsiendi hoiatuskaardi olulisusest
- Raskete ja oportunistlike infektsioonide oht, sealhulgas tuberkuloos ja vöötohatis
 - Teave infektsioonide riski kohta filgotiniibiga ravi ajal
 - Üksikasjad infektsiooniriski juhtimise kohta soovitatud kliiniliste meetmete abil, s.t milliseid vastunäidustusi tuleks kaaluda enne filgotiniibiga ravimise alustamist, tuberkuloosi, vöötohatise, viirushepatiidi sõeluuringud ning infektsiooni korral võetavad meetmed
 - Teave nõrgestatud elusvaktsiinide vältimise kohta vahetult enne ravi filgotiniibiga või ravi ajal
 - Teave patsientidele kiireloomulise meditsiinilise abi saamiseks asjakohaste juhiste kohta, kui neil ilmnevad infektsioonile viitavad nähud
- Embrüoletaalsuse ja teratogeensuse oht
 - Teave teratogeensusriski kohta filgotiniibiga ravimise ajal
 - Üksikasjad sammude kohta, mis on vajalikud fertiilses eas naiste rasedusaegse kokkupuuteriski minimeerimiseks, lähtudes järgmisest: filgotiniib on raseduse ajal vastunäidustatud, fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast filgotiniibiga ravi lõpetamist, soovitates patsientidel viivitamata teavitada oma tervishoiutöötajat, kui nad arvavad, et võivad olla rasedad või kui rasedus on leidnud kinnitust, ning tervishoiutöötajad peavad patsientidega aktiivselt arutama kõiki praegusi või tulevase rasedusplaane
 - Väljendid, et filgotiniibi ei tohi kasutada imetavate või imetada kavatsevate patsientide puhul
- Venosse trombemboolia (VTE) risk
 - Filgotiniibi kasutamise juhised VTE riskifaktoritega patsientidel
 - Teave VTE riski kohta filgotiniibiga ravimise ajal
 - Üksikasjad VTE riski vähendamiseks soovitatud kliiniliste meetmete kohta, st filgotiniibiga ravimise katkestamine VTE kliiniliste tunnuste ilmnemisel, patsientide VTE riski perioodiline ümberhindamine
- Juhised näidustuste ja annustamise kohta, et rõhutada, kellel tuleks filgotiniibi kasutada
- Raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (MACE) risk
 - Filgotiniibi kasutamise juhised MACE riskifaktoritega patsientidel
 - Teave MACE riski kohta filgotiniibiga ravimise ajal
 - Raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimise riskiga patsientidel võib filgotiniibi kasutada ainult sobivate teiste ravivõimaluste puudumisel, koos näidetega patsientide kohta, kellel võib olla suurem risk.
 - Teave lipiidide parameetrite suurenemise riski kohta, sealhulgas annusest sõltuv üldkolesterooli ja kõrge tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine
- Pahaloomuliste kasvajate (sealhulgas mittemelanoomse nahavähi) risk
 - Suure pahaloomuliste kasvajate tekkimise riskiga patsientidel võib filgotiniibi kasutada ainult sobivate alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel, koos näidetega patsientide kohta, kellel võib olla suurem risk.

- Meeldetuletus patsientide naha perioodilise kontrollimise vajaduse kohta.
- Teave pahaloomuliste kasvajate riski kohta filgotiniibiga ravimise ajal
- Ravi määramine eakatele (65-aastased ja vanemad)
 - Teave 65-aastaste ja vanemate patsientide filgotiniibiga ravimise kohta
 - Juhised reumatoidartriidiga 65-aastastel ja vanematel patsientidel kasutatava filgotiniibi annuse kohta
 - Hoiatus neil patsientidel esinevate riskide rõhutamiseks
- Juhised tervishoiutöötaja digitaalsele teabele ligipääsemiseks
- Juhised kõrvaltoimetest teatamise kohta

Patsiendi teabekomplekt peaks sisaldama:

- patsiendi infoleht
- patsiendi hoiatuskaart

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Filgotiniibi väljakirjutaja kontaktandmed
- Väljendid, et patsient peab kogu aeg patsiendi hoiatuskaarti kaasas kandma, ja juhised selle jagamiseks nende ravis osalevate tervishoiutöötajatega (st filgotiniibi mitteväljakirjutajad, erakorralise meditsiini osakonna tervishoiutöötajad jne)
- Teave süvaveenitromboosi või kopsuemboolia tunnuste ja haigusnähtude kohta, mis on patsiendile hädavajalikud teada, et neil oleks võimalik pöörduda arsti poole
- Teave raskete ja oportunistlike infektsioonide, sh vöötohatis, tunnuste ja haigusnähtude kohta, mis on patsiendile hädavajalikud teada, et neil oleks võimalik pöörduda arsti poole
 - Teave patsientidele ja nende tervishoiutöötajatele elusvaktsiinidega immuniseerimise riski kohta filgotiniibiga ravimise ajal
- Teave raseduse, rasestumisvastaste vahendite ja imetamise kohta
 - Jyseleca ei tohi kasutada raseduse ajal
 - Juhised patsientidele efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta filgotiniibiga ravimise ajal ja kuni 1 nädal pärast ravi lõpetamist
 - Nõuanne, et filgotiniibi ei tohi imetamise ajal kasutada
- Teave kolesteroolitasemete jälgimise kohta ravi ajal
- Südamehaiguste tekkimise risk:
 - Südamehaiguste nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsient peab olema teadlik, et ta saaks oma tervishoiutöötaja poole pöörduda
- Vähiriski meeldetuletus. Nahavähi ohu tõttu tuleb tuletada meelde, et nahal uue kasvaja avastamisel tuleb sellest arstile teatada.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

100 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
filgotiniib

2. TOIMETAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg filgotiniibi (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Lisada tuleb QR-kood

www.jyseleca.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikanti.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1480/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1480/002 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jyseleca 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

100 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PUDELI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
filgotiniib

2. TOIMETAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg filgotiniibi (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikanti.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1480/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1480/002 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

200 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
filgotiniib

2. TOIMETAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg filgotiniibi (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Lisada tuleb QR-kood

www.jyseleca.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikanti.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1480/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1480/004 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jyseleca 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

200 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PUDELI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
filgotiniib

2. TOIMETAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg filgotiniibi (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikanti.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1480/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1480/004 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid filgotiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellelele kaasa aiadata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jyseleca ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jyseleca võtmist
3. Kuidas Jyselecat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jyselecat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jyseleca ja milleks seda kasutatakse

Jyseleca sisaldab toimeainena filgotiniibi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Janus-kinaasi inhibiitoriteks, mis aitavad vähendada põletikku.

Reumatoidartriit

Jyselecat kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on reumatoidartriit, mis on liigeste põletikuline haigus. Seda võidakse kasutada juhul, kui varasem ravi ei toiminud piisavalt hästi või ei olnud talutav. Jyselecat võidakse kasutada üksi või koos teise artriidiravimi metotreksaadiga.

Jyseleca toimel leevendub põletik teie organismis. See aitab vähendada valu, väsimust, liigeste jäikust ja paistetust ning aeglustab luu ja kõhre kahjustumist liigestes. Ravimi toimel saate teha oma igapäevategevusi ja teie elukvaliteet paraneb.

Haavandiline koliit

Jyselecat kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on haavandiline koliit, mis on soolestiku põletikuline haigus. Seda võidakse kasutada juhul, kui varasem ravi ei toiminud piisavalt hästi või ei olnud talutav. See aitab vähendada haavandilise koliidi nähte ja sümptomeid ning vähendada steroidide vajadust.

2. Mida on vaja teada enne Jyseleca võtmist

Jyselecat ei tohi võtta

- **kui olete** filgotiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**
- kui teil on aktiivne tuberkuloos
- **kui teil on aktiivne raske infektsioon** (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- **kui olete rase** või arvate, et võite olla rase.

➔ Kui mõni neist kehtib teie kohta, **ärge võtke Jyselecat ja teatage kohe oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jyseleca võtmist **pidage nõu oma arsti või apteekriga:**

- **kui teil on infektsioon** või kui teil tekivad tihti infektsioonid. Öelge oma arstile, kui teil tekivad sümptomid, nagu palavik, haavad, tavalisest suurem väsimustunne või hambaprobleemid, sest need võivad olla infektsiooninähud. Jyseleca võib vähendada teie keha võimekust infektsioonidega võitlemisel. See võib muuta olemasoleva infektsiooni raskemaks või suurendada uue infektsiooni tekkimise riski. Kui teil on diabeet või olete 65-aastane või vanem, võib teil olla suurem oht saada infektsioone.
- **kui teil on kunagi olnud tuberkuloos** või olete kokku puutunud kellegagi, kellel on tuberkuloos. Enne ravi ja ravi ajal Jyselecaga võib olla vajalik teha teile tuberkuloositest;
- **kui teil on varem olnud herpes zoster'i infektsioon (vöötohatis)**, siis võib Jyseleca põhjustada selle uuesti ilmnemise. Teavitage oma arsti, kui teil tekib ravi ajal Jyselecaga valulik villiline nahalööve, sest see võib olla vöötohatise tunnus;
- **kui teil on kunagi olnud B- või C-hepatiit;**
kui teil on esinenud ükskõik milline vähivorm, kui suitsetate või olete varem suitsetanud, sest teie arst arutab teiega, kas Jyseleca on teile sobiv ravim;
- **Jyselecat kasutataval patsientidel on esinenud mittemelanoomset nahavähki.** Teie arst võib soovitada teil teha Jyseleca võtmise ajal regulaarseid nahauuringuid. Kui teil tekib ravi ajal või pärast ravi uusi nahakahjustusi või olemasolevate kahjustuste välimus muutub, pidage nõu oma arstiga;
- **kui teid on hiljuti vaksineeritud** või kavatsetakse vaksineerida. Teatud tüüpi vaktsiinid (elusvaktsiinid) ei ole Jyseleca kasutamise ajal soovitatavad. Enne Jyseleca võtmise alustamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Eesmärgiks on veenduda, et teile on tehtud vajalikud vaksineerimised;
- **kui teil on või on olnud südameprobleeme**, sest teie arst arutab teiega, kas Jyseleca on teile sobiv ravim;
- **kui teil on varem esinenud trombe** jalaveenides (süvaveenitromboos) või kopsudes (kopsuemboolia) või on suurenenud risk nende tekkimiseks (näiteks kui teil on hiljuti olnud suurem operatsioon, kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid / hormoonasendusravi või kui teil või teie lähisugulastel avastatakse hüübimishäire). Teie arst arutab teiega, kas Jyseleca on teile sobiv ravim. Teavitage oma arsti, kui teil tekib äkki õhupuudus või hingamisraskus, valu rinnus või ülaseljas, jalgade või käte turse, jala valu või valulikkus või jala või käe punetus või värvimuutus, sest need viitavad veenitromboosile.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurenenud infektsioonide, südameinfarkti ja teatavate vähivormide tekkimise risk. Arst võib otsustada, et Jyseleca ei sobi teile.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest seda ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid ja Jyseleca

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti kui kasutate immuunsussüsteemi mõjutavaid ravimeid (nagu tsüklosporiin või takroliimus).

See on väga tähtis, et teateksite oma arstile või apteekrile, kui võtate mis tahes järgmisi ravimeid:

- ravimid südamepuudulikkuse, südamehaiguste või kõrge vererõhu raviks (näiteks diltiaseem või karvedilool)
- fenofibraat (ravim kõrge kolesteroolisisalduse raviks)

Rasedus, kontratseptsioon ja imetamine

Rasedus

Jyselecat ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis ärge võtke seda ravimit. Pidage nõu oma arstiga.

Kontratseptsioon

Olge ettevaatlik, et te Jyseleca võtmise ajal ei rasestuks. Jyseleca võtmise ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimase Jyseleca annuse võtmist peab kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Kui te Jyseleca võtmise ajal rasestute, siis lõpetage tablettide võtmine ja teatage kohe oma arstile.

Imetamine

Jyseleca võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas toimeaine imendub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Jyseleca võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Jyseleca võtmisel pearinglus, siis ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

Jyseleca sisaldab laktoosi

Üks Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 76 mg laktoosi ja üks Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 152 mg laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist pidama nõu arstiga.

3. Kuidas Jyselecat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 200 mg või 100 mg tablett üks kord ööpäevas.

Kui olete 65-aastane või vanem ja teil on reumatoidartriit või teil on neeruprobleeme, siis võib teie arst soovitada võtta üks 100 mg tablett üks kord ööpäevas. Jyseleca ei ole soovitatav, kui te olete üle 75-aastane ja teil on haavandiline koliit. Rääkige oma arstiga, kui teil on raskeid maksaprobleeme, kuna Jyseleca ei ole teile soovitatav.

Neelake tablett alla ühe klaasi veega. Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti enne neelamist, kuna see võib muuta teie kehasse sattuva ravimi kogust. Te võite Jyselecat võtta koos toiduga või toidukordade vahel. Ärge neelake alla niiskust imevat ainet.

Võtke Jyselecat iga päev samal ajal. See aitab teil tablettide võtmist meeles pidada.

Teie arst võib ravi peatada ajutiselt või püsivalt, kui vereanalüüsid näitavad madalat valgete või punaste vereliblede arvu.

Kui te võtate Jyselecat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem tablette kui ette nähtud, öelge seda viivitamata oma arstile.

Kui te unustate Jyselecat võtta

- Kui teil jääb annus vahele, võtke see niipea, kui teile meenub.
- Kui teil jääb annus võtmata terve ööpäev (24 tundi), siis jätke vahelejäänud annus lihtsalt ära ning võtke järgmine annus oma tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Jyseleca võtmise

Kui te lõpetate Jyseleca võtmise, rääkige sellest viivitamata oma arstile.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Pidage nõu oma arstiga või pöörduge meditsiiniasutusse, kui teil tekivad rasked infektsiooni nähud või sümptomid, näiteks:

- Palavik ja kuseteede infektsiooni haigusnähud (sagedasem urineerimine, valu või ebamugavustunne urineerimisel või seljavalu. Kuseteede infektsioonid on sagedased (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) ja mõned võivad olla rasked.
- Kopsuinfektsioon (kopsupõletik): haigusnähud võivad olla püsiv köha, palavik, õhupuudus ja väsimus. See esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st).
- Vöötohatis (*herpes zoster*): haigusnäht võib olla valulik villiline nahalööve. See esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st).
- Vereinfektsioon (sepsis): aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Muud kõrvaltoimed

Teavitage oma arsti, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

Sage

(võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kurgu ja nina infektsioonid
- pearinglus
- iiveldus.

Vereanalüüs võib näidata:

- vere valgeliblede (lümfotsüütide) vähesust

Aeg-ajalt

(võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Vereanalüüsid võivad näidata:

- vere valgeliblede (neutrofiilide) vähesust
- lihaseensüümi kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõusu
- vere rasvasisalduse (kolesteroolitaseme) tõusu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jyselecat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni/EXP:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Ärge kasutage seda ravimit, kui esmakordsel avamisel täheldate, et pudelisuul olev tihend on vigastatud või puudub.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jyseleca sisaldab

- Toimeaine on filgotiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 või 200 mg filgotiniibi (filgotiniibmaleaadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, eelželatiniseeritud tärklis, kolloidne ränidioksiid, fumaarhape, magneesiumstearaat
Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)

Kuidas Jyseleca välja näeb ja pakendi sisu

Jyseleca 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on beežid, 12 mm × 7 mm suurused, kapslikujulised, mille ühel küljel on kiri „G“ ja teisel „100“.

Jyseleca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on beežid, 17 mm × 8 mm suurused, kapslikujulised, mille ühel küljel on kiri „G“ ja teisel „200“.

Jyseleca 100 mg ja 200 mg tabletid on saadaval 30 tabletiga pudelites ning pakendites, kus on 3 pudelit, igas 30 tabletti. Iga pudel sisaldab silikageeli desikanti, mis tuleb tablettide kaitsmiseks pudelisse jätta. Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või anumask, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Lietuva
Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

България
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Тел.: +359 2 437 4997

Luxembourg/Luxemburg
Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: + 420 296 183 236

Danmark

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Tlf: 00800 7878 1345

Deutschland

Galapagos Biopharma Germany GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

Ελλάδα

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 210 700 81 00

España

Galapagos Biopharma Spain, SLU.
Tel: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

Hrvatska

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: +385 1 79 00 196

Ireland

Galapagos Biopharma Ireland Ltd
Tel: 00800 7878 1345

Ísland

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Sími: T: 00800 7878 1345

Italia

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

Κύπρος

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 210 700 81 00

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Magyarországi fióktelepe
Tel.: +36 1 998 9947

Malta

Sobi Single Member IKE
Tel: +30 210 700 81 00

Nederland

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

Norge

Galapagos Biopharma Norway AS
Tlf: 00800 7878 1345

Österreich

Galapagos Biopharma Austria GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o., Oddział w
Polsce
Tel.: +48 22 206 98 63

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: +34 913913580

România

Swedish Orphan Biovitrum
Tel: +40 31 229 51 96

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum Podružnica v Sloveniji
Tel: +386 1 828 0538

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +421 2 3211 1540

Suomi/Finland

Galapagos Biopharma Finland Oy
Puh/Tel: 00800 7878 1345

Sverige

Galapagos Biopharma Sweden AB
Tel: 00800 7878 1345

United Kingdom (Northern Ireland)

Galapagos Biotech Limited
Tel: 0800 072 7878

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Lisada tuleb QR-kood
www.jyseleca.eu