

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää filgotinibimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa filgotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 76 mg laktoosia (monohydraattina).

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää filgotinibimaleaattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa filgotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 200 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beige, kooltaan 12 × 7 mm, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”G” ja toisella puolella merkintä ”100”.

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beige, kooltaan 17 × 8 mm, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”G” ja toisella puolella merkintä ”200”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Jyseleca on tarkoitettu aikuispotilaiden keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD) ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä kyseisiä lääkkeitä. Jyseleca-valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa.

Haavainen koliitti

Jyseleca on tarkoitettu aikuispotilaiden keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon, kun tavanomainen hoito tai biologinen lääke ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta, vaste on hävinnyt tai potilas ei siedä kyseisiä hoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Filgotinibihoitoon saa aloittaa nivelreuman tai haavaisen koliitin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Nivelreuma

Suosittelun filgotinibiannos aikuisille potilaille on 200 mg kerran vuorokaudessa. Aikuisille, joilla on suurentunut laskimotromboemolian, merkittävän sydän- ja verisuonitautitapahtuman tai maligniteetin riski (ks. kohta 4.4), suositeltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä voi suurentaa 200 mg:aan vuorokaudessa, jos taudin hallinta on riittämätöntä. Pitkäaikaishoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Haavainen koliitti

Induktiohoito

Suosittelun annos induktiohoitona on 200 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaille, joilla on haavainen koliitti ja jotka eivät saa riittävää hyötyä hoidosta ensimmäisten 10 hoitoviikon aikana, 12 lisäviikkoa induktiohoitoa filgotinibin 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa saattaa lievittää oireita enemmän (ks. kohta 5.1). Filgotinibihoito on lopetettava, jos potilas ei ole saanut minkäänlaista hyötyä hoidosta 22 hoitoviikon jälkeen.

Ylläpitohoito

Suosittelun annos ylläpitohoitona on 200 mg kerran vuorokaudessa. Aikuisille, joilla on suurentunut laskimotromboemolian, merkittävän sydän- ja verisuonitautitapahtuman tai maligniteetin riski (ks. kohta 4.4), suositeltu annos ylläpitohoitona on 100 mg kerran vuorokaudessa. Taudin pahenemisvaiheessa annosta voi suurentaa 200 mg:aan vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Laboratorioseuranta ja hoidon aloittaminen tai keskeyttäminen

Taulukossa 1 on ohjeet laboratorioseurannasta ja hoidon aloittamisesta tai keskeyttämisestä. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hoito on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1: Laboratoriarvot ja seurantaohjeet

Laboratorioarvo	Toimintaohje	Seurantaohje
Neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC)	Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä, jos ANC on $< 1 \times 10^9$ solua/l. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ANC korjautuu tätä arvoa suuremmaksi.	Ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen potilaan tavanomaisen hoidon mukaisesti
Lymfosyyttien absoluuttinen määrä (ALC)	Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä, jos ALC on $< 0,5 \times 10^9$ solua/l. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ALC korjautuu tätä arvoa suuremmaksi.	
Hemoglobiini (Hb)	Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä, jos Hb on < 8 g/dl. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun Hb korjautuu tätä arvoa suuremmaksi.	
Lipidiarvot	Potilaita on hoidettava hyperlipidemian kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisesti.	12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen hyperlipidemian kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisesti

Erityisryhmät

Iäkkäät

Nivelreuma

Vähintään 65-vuotiaille nivelreumapotilaille suositeltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä voi suurentaa 200 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos taudin hallinta on riittämätöntä (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaishoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Haavainen koliitti

Vähintään 65-vuotiaille haavaista koliittia sairastaville potilaille suositeltu annos induktiohoitona on 200 mg kerran vuorokaudessa ja ylläpitohoitona 100 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Taudin pahenemisvaiheessa annosta voi suurentaa 200 mg:aan vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Filgotinibia ei suositella 75-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, koska tietoja ei ole saatavissa tästä potilasryhmästä

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma $[CrCl] \geq 60$ ml/min). Potilaille, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($CrCl 15 - < 60$ ml/min), suositellaan 100 mg:n filgotinibiannosta kerran vuorokaudessa. Filgotinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ($CrCl < 15$ ml/min), joten sen käyttöä tällaisille potilaille ei suositella (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti (Child–Pugh-luokka A tai B). Filgotinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh-luokka C), joten sen käyttöä tällaisille potilaille ei suositella (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Filgotinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Jyseleca voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2). Ei ole tutkittu, voidaanko tabletit jakaa, murskata tai pureskella, joten on suositeltavaa niellä tabletit kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi (tb) tai aktiiviset vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).

Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Filgotinibia saa käyttää seuraaville potilaille vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla:
-vähintään 65-vuotiaat
-potilaat, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai joilla on muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (kuten nykyinen tai aiempi pitkäaikainen tupakointi);
-potilaat, joilla on maligniteetin riskitekijöitä (esim. nykyinen tai aiemmin sairastettu maligniteetti)

Immunosuppressiiviset lääkevalmisteet

Filgotinibin käyttöä yhdessä muiden voimakkaiden immuunisalpaajien, kuten siklosporiinin, takrolimuusin, biologisten lääkkeiden tai muiden januskinaasin (JAK) estäjien kanssa ei suositella, koska additiivisen immunosuppression riskiä ei voida sulkea pois.

Infektiot

Filgotinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen infektiota, myös vakavia infektiota. Yleisin filgotinibin käytön yhteydessä ilmoitettu vakava infektio oli keuhkokuume (ks. kohta 4.8). Filgotinibin käytön yhteydessä ilmoitettuja opportunistisia infektiota olivat tuberkuloosi, ruokatorven kandidiaasi ja kryptokokkoosi.

Hoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava ennen filgotinibihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- potilaalla on krooninen tai toistuva infektio
- potilas on altistunut tuberkuloosille
- potilaan anamneesissa on vakava infektio tai opportunistinen infektio
- potilas on asunut tai matkustellut alueilla, joilla esiintyy endeemisesti tuberkuloosia tai sienitauteja
- potilaalla on perussairaus, joka voi altistaa hänet infektiolle.

Potilaita on seurattava tarkasti infektio-oireiden kehittymisen varalta filgotinibihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos filgotinibihoidon aikana kehittyä infektio, potilasta on seurattava tarkasti ja filgotinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos potilas ei vastaa tavanomaiseen mikrobilääkehoitoon. Filgotinibihoito voidaan aloittaa uudestaan, kun infektio on saatu hallintaan.

Koska infektiota esiintyy ylipäättään enemmän iäkkäillä ja diabeetikoilla, iäkkäiden ja diabeetikkojen hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Vähintään 65-vuotiaille potilaille filgotinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.2).

Tuberkuloosi

Potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta ennen filgotinibihoidon aloittamista. Filgotinibia ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla on piilevä tuberkuloosi, on aloitettava tavanomainen mykobakteerilääkitys ennen filgotinibin antamista.

Potilaita on seurattava tuberkuloosin merkkien ja oireiden kehittymisen varalta, myös potilaita, joilla piilevän tuberkuloosi-infektion testitulokset oli negatiivinen ennen hoidon aloittamista.

Virusten reaktivaatio

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin virusten reaktivaatiota, myös herpesvirusten (esim. vyöruusun) reaktivaatiota (ks. kohta 4.8). Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa vyöruusun riski näytti olevan suurempi naispotilailla, aasialaisilla potilailla, ≥ 50 -vuotiailla potilailla, potilailla, joilla on anamneesissa vyöruusu, potilailla, joilla on anamneesissa krooninen keuhkosairaus, ja potilailla, jotka saivat filgotinibia 200 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaalle kehittyy vyöruusu, filgotinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes vyöruusu paranee.

Virushepatiitin varalta on tehtävä seulonta ja potilasta on seurattava reaktivaation varalta hoitosuosituksen mukaisesti ennen filgotinibihoidon aloittamista ja sen aikana. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla sekä hepatiitti C -viruksen vasta-ainetesti että hepatiitti C -viruksen RNA-testi olivat positiiviset. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenitesti tai hepatiitti B -viruksen DNA-testi oli positiivinen.

Maligniteetit

JAK:n estäjiä, myös filgotinibia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen lymfoomaa ja muita maligniteetteja. Suurella satunnaistetussa aktiivilääke tofasitinibilla (toinen JAK:n estäjä) kontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, tofasitinibin käytön yhteydessä havaittiin maligniteettien, erityisesti keuhkosityövän, lymfooman ja ei-melanoottisen ihosyövän, suurentunut määrä TNF:n estäjiin verrattuna.

Vähintään 65-vuotiaille potilaille, nykyisin tupakoiville tai aiemmin pitkäaikaisesti tupakoineille potilaille tai potilaille, joilla on muita maligniteettien riskitekijöitä (esim. nykyinen tai aiempi maligniteetti), filgotinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu filgotinibilla hoidetuilla potilailla. Kaikille potilaille suositellaan säännöllistä ihon tarkastamista, erityisesti niille, joilla on suurentunut ihosyöpäriski.

Hematologiset poikkeavuudet

Nivelreuman kliinisissä tutkimuksissa ≤ 1 %:lla potilaista ja haavaisen koliitin kliinisissä tutkimuksissa < 3 %:lla potilaista raportoitiin ANC-arvoja, jotka olivat $< 1 \times 10^9$ solua/l (ks. kohta 4.8), ja ALC-arvoja, jotka olivat $< 0,5 \times 10^9$ solua/l. Hoitoa ei saa aloittaa tai se on keskeytettävä tilapäisesti, jos potilaan tavanomaisen hoidon aikana havaitaan ANC-arvo, joka on $< 1 \times 10^9$ solua/l, ALC-arvo, joka on $< 0,5 \times 10^9$ solua/l, tai hemoglobiiniarvo, joka on < 8 g/dl (ks. kohta 4.2).

Rokotukset

Elävien rokotteiden käyttöä filgotinibihoidon aikana tai välittömästi ennen hoitoa ei suositella. Rokotukset, mukaan lukien profylaktinen rokotus vyöruusua vastaan, on suositeltavaa saattaa ajan tasalle yleisen rokotusohjelman mukaisesti ennen filgotinibihoidon aloittamista.

Lipidit

Filgotinibihoitoon liittyy annosriippuvaista lipidiarvojen, kuten kokonaiskolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen suurenemista, ja LDL-kolesteroliarvojen suurenemista hieman (ks. kohta 4.8). LDL-kolesteroliarvo palasi hoitoa edeltävälle tasolle suurimmalla osalla potilaista, jotka aloittivat statiinihoidon filgotinibin käytön aikana. Näiden lipidiarvojen suurenemisen vaikutusta sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole selvitetty (ks. seurantaohjeet kohdasta 4.2).

Merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat

Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia on havaittu filgotinibia käyttävillä potilailla. Suuressa satunnaistetussa aktiivilääke tofasitinibilla (toinen JAK:n estäjä) kontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, tofasitinibin käytön yhteydessä havaittiin suurempi vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien määrä TNF:n estäjiin verrattuna. Tapahtumiksi määriteltiin kardiovaskulaarikuolema, ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti ja ei-kuolemaan johtava aivohalvaus.

Tämän vuoksi vähintään 65-vuotiaille potilaille, nykyisin tupakoiville tai aiemmin pitkäaikaisesti tupakoineille potilaille tai potilaille, joilla on ollut ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus tai muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, filgotinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Laskimotromboembolia

Syviä laskimotukoksia ja keuhkoembolioita on raportoitu JAK:n estäjiä, kuten filgotinibia, saavilla potilailla.

Suuressa satunnaistetussa aktiivilääke tofasitinibilla (toinen JAK:n estäjä) kontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, tofasitinibin käytön yhteydessä havaittiin annoksesta riippuva laskimotromboemboemolian ja keuhkoemboemolian suurentunut määrä TNF:n estäjiin verrattuna.

Potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien tai maligniteetin riskitekijöitä (ks. myös kohta 4.4, ”Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat” ja ”Maligniteetit”), filgotinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Potilaille, joilla on muita tunnettuja laskimotromboemboemolian riskitekijöitä kuin sydän- ja verisuonitautien tai maligniteetin riski, filgotinibia on käytettävä varoen. Muita laskimotromboemboemolian riskitekijöitä kuin sydän- ja verisuonitautien tai maligniteetin riskitekijät ovat aikaisempi laskimotromboemboemolia, suuri leikkaus, immobilisaatio, yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvaushoidon käyttö, perinnöllinen hyyytimishäiriö.

Potilaat on arvioitava uudelleen määrääjain filgotinibihoidon aikana laskimotromboemboemolian muutosten arvioimiseksi.

Jos laskimotromboemboemolian oireita ilmenee, filgotinibihoito on lopetettava ja potilaan tila on arvioitava viipymättä, riippumatta annoksesta.

Käyttö vähintään 65-vuotiaille potilaille

Ottaen huomioon merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, maligniteettien, vakavien infektioiden ja kokonaiskuolleisuuden riski vähintään 65-vuotiailla potilailla, kuten todettiin suuressa satunnaistetussa tofasitinibitutkimuksessa (toinen JAK:n estäjä), filgotinibia saa käyttää näille potilaille vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus filgotinibiin

Filgotinibi metaboloituu pääasiassa karboksyyliesteriäsi 2 -entsyymien (CES2) välityksellä. Tietyt lääkevalmisteet, kuten fenofibraatti, karvediloli, diltiatseemi tai simvastatiini, voivat estää tätä entsyymiä *in vitro*. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Filgotinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Filgotinibi ei estä tai indusoi kliinisesti merkittävästi useimpia yhteisvaikutuksiin tyypillisesti liittyviä entsyymejä tai kuljettajaproteiineja, kuten sytokromi P450 -entsyymejä (CYP-entsyymejä) ja UDP-glukuronyylitransferaaseja (UGT).

In vitro tutkimuksista, jotka koskevat filgotinibin kykyä indusoida CYP2B6:ta, ei ole voitu tehdä johtopäätöksiä. *In vivo* -induktiota ei voida poissulkea.

In vitro -tutkimuksista, jotka koskevat filgotinibin kykyä indusoida tai estää CYP1A2:ta, ei ole voitu tehdä johtopäätöksiä. Yhteisvaikutuksia CYP1A2:n substraattien kanssa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen filgotinibin samanaikaisesti CYP1A2:ta indusoivan ja estävän vaikutuksen mahdollista *in vivo* -vaikutusta ei tunneta. Varovaisuutta suositellaan, kun filgotinibia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP1A2:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi.

Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa samanaikaisesti annettu filgotinibi ei vaikuttanut etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan; näin ollen ehkäisytablettien annosta ei tarvitse muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä filgotinibihoidon aikana ja vähintään viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgotinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Eläinkokeissa tehtyjen havaintojen perusteella filgotinibi saattaa vahingoittaa sikiötä, joten sen käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö filgotinibi ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Jyseleca-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä, spermatogeneesin häiriöitä ja histopatologisia vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin (ks. kohta 5.3). Tiedot kahdesta kohdennetusta vaiheen 2 kliinisestä tutkimuksesta (MANTA ja MANTA RAY, n = 240), joissa arvioitiin lääkeaineen turvallisuutta ihmisen kiveksille tulehduksellisia nivelsairauksia ja tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla miehillä, eivät osoittaneet eroa hoitoryhmien välillä niiden potilaiden osuudessa, joiden siemennesteparametrit olivat alentuneet vähintään 50 % lähtötilanteesta viikolla 13 (yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma: filgotinibi 6,7 %, lumevalmiste 8,3 %) ja viikolla 26. Lisäksi tiedot eivät osoittaneet merkittäviä muutoksia sukupuolihormonitasoissa tai siemennesteparametrien muutosta

lähtötasosta eri hoitoryhmissä. Kaiken kaikkiaan nämä kliiniset tutkimukset eivät viitanneet filgotinibiiniin liittyviin kivesten toimintaan kohdistuviin vaikutuksiin.

Eläinkokeet eivät viitanneet naisten hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Filgotinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Jyseleca-hoidon aikana on ilmoitettu esiintyneen heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nivelreuma

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (3,5 %), ylähengitystieinfektio (3,3 %), virtsatieinfektio (1,7 %), heitehuimaus (1,2 %) ja lymfopenia (1,0 %).

Haavainen koliitti

Filgotinibihoitoa saaneilla haavaista koliittia sairastavilla potilailla havaittu yleinen turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen nivelreumapotilailla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat kliinisiin tutkimuksiin (taulukko 2). Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Esiintymistiheys ^a	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
Yleinen	Virtsatieinfektio Ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen	Vyöruusu Keuhkokuume Sepsis
<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen	Lymfopenia
Melko harvinainen	Neutropenia
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Melko harvinainen	Hyperkolesterolemia
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Heitehuimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Pahoinvointi
<i>Tutkimukset</i>	
Melko harvinainen	Veren kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen

a Esiintymistiheys perustuu FINCH 1 ja 2- sekä DARWIN 1 ja 2 -tutkimusten yhdistettyihin tietoihin lumekontrolloidusta oirelääkitystä edeltävästä jaksosta (viikko 12) niiden nivelreumapotilaiden osalta, jotka saivat filgotinibihoitoa 200 mg:n annoksella. SELECTION-tutkimuksessa esiintymistiheydet, jotka ilmoitettiin haavaista koliittia sairastavilla, filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneilla potilailla, olivat yleisesti yhdenmukaisia nivelreumatutkimuksissa ilmoitettujen esiintymistiheysten kanssa.

Laboratorioarvojen muutokset

Kreatiniini

Seerumin kreatiniiniarvo suureni filgotinibihoidon yhteydessä. Vaiheen 3 tutkimusten (FINCH 1, 2 ja 3) viikolla 24 seerumin kreatiniiniarvo oli suurentunut lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin (keskihajonta) 0,07 (0,12) mg/dl filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneilla potilailla ja 0,04 (0,11) mg/dl filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneilla potilailla. Keskimääräiset kreatiniiniarvot pysyivät normaalialueella.

Lipidit

Filgotinibihoidon liittyi annosriippuvainen kokonaiskolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen suureneminen, ja LDL-kolesteroliarvot suurensivat hieman. LDL/HDL-suhteet pysyivät yleensä muuttumattomina. Lipidiarvojen muutokset havaittiin filgotinibihoidon ensimmäisten 12 viikon aikana, ja arvot pysyivät sen jälkeen vakaina.

Seerumin fosfaattipitoisuus

Filgotinibihoidon aikana ilmeni yleisesti ottaen lievää, ohimenevää tai jaksoittaista annosriippuvaista seerumin fosfaattipitoisuuksien pienenemistä, mikä hävisi ilman hoidon lopettamista. Vaiheen 3 tutkimusten (FINCH 1, 2 ja 3) viikolla 24 seerumin fosfaattipitoisuuksia, jotka olivat alle 2,2 mg/dl (normaalin alaraja), raportoitiin 5,3 %:lla filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 3,8 %:lla filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneista potilaista. Arvoja, jotka olivat alle 1,0 mg/dl, ei raportoitu.

Lumekontrolloiduissa vaiheen 3 tutkimuksissa (FINCH 1 ja FINCH 2), joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä 12 viikon ajan, seerumin fosfaattipitoisuuksia, jotka olivat alle 2,2 mg/dl, raportoitiin 1,6 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista, 3,1 %:lla filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 2,4 %:lla filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneista potilaista.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Nivelreuma

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 ja DARWIN 2), joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, infektioiden esiintyvyys 12 viikon aikana oli 18,1 % filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, kun taas lumevalmisteryhmässä vastaava luku oli 13,3 %. Metotreksaattikontrolloidussa FINCH 3 -tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys 24 viikon aikana oli 25,2 % filgotinibia 200 mg:n annoksella monoterapiana saaneiden ryhmässä ja 23,1 % filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin kanssa saaneiden ryhmässä, kun taas metotreksaattiryhmässä vastaava luku oli 24,5 %. Infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä oli 100 potilasvuoden altistusta kohti 26,5 kaikissa seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa (2 267 potilasta).

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, vakavien infektioiden esiintyvyys 12 viikon aikana oli 1,0 % filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, kun taas lumevalmisteryhmässä vastaava luku oli 0,6 %. Metotreksaattikontrolloidussa FINCH 3 -tutkimuksessa vakavien infektioiden esiintyvyys 24 viikon aikana oli 1,4 % filgotinibia 200 mg:n annoksella monoterapiana saaneiden ryhmässä ja 1,0 % filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin kanssa saaneiden ryhmässä, kun taas metotreksaattiryhmässä vastaava luku oli 1,0 %. Vakavien infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä oli 100 potilasvuoden altistusta kohti 1,7 kaikissa seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa (2 267 potilasta). Yleisin vakava infektio oli keuhkokuume. Vakavien infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus pysyi vakaana pitkäkestoisessa altistuksessa.

Nivelreuman kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli suurempi vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Lumekontrolloidussa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, infekioon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyydet 12 viikon aikana filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä verrattuna lumevalmisteryhmään olivat seuraavat: ylähengitystieinfektio (3,3 % vs. 1,8 %), virtsatieinfektio (1,7 % vs. 0,9 %), keuhkokuume (0,6 % vs. 0,4 %) ja vyöruusu (0,1 % vs. 0,3 %). Useimmat vyöruusutapaukset ilmenivät vain yhdellä ihojaokkeella, eivätkä ne olleet vakavia. Vyöruusun vakavien infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus kaikissa seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa (yhteensä 2 267 potilasta 200 mg:n annoksella ja 1 647 potilasta 100 mg:n annoksella) oli 100 potilasvuoden altistusta kohti 200 mg:n ryhmässä 1,6 ja 100 mg:n ryhmässä 1,1.

Haavainen koliitti

Haavaisen koliitin kliinisissä tutkimuksissa vakavat infektiot olivat tyypiltään yleisesti samankaltaisia kuin nivelreuman kliinisissä tutkimuksissa filgotinibia monoterapiana saaneiden hoitoryhmissä ilmoitetut.

Kahdessa lumekontrolloidussa induktiotutkimuksessa vakavien infektioiden esiintymistiheys oli 0,6 % filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, 1,1 % filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 1,1 % lumevalmisteryhmässä. Lumekontrolloidussa ylläpitohoitotutkimuksessa vakavien infektioiden esiintymistiheys filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä oli 1 %, kun taas vastaavassa lumevalmisteryhmässä se oli 0 %. Ylläpitohoitotutkimuksessa filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä vakavien infektioiden esiintymistiheys oli 1,7 %, kun taas vastaavassa lumevalmisteryhmässä se oli 2,2 %.

Opportunistiset infektiot (pois lukien tuberkuloosi)

Lumekontrolloidussa nivelreumatutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä, opportunistisia infektoita ei esiintynyt 12 viikon aikana filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä eikä lumevalmisteryhmässä. Metotreksaattikontrolloidussa FINCH 3 -tutkimuksessa opportunististen infektioiden esiintyvyys 24 viikon aikana oli 0 filgotinibia 200 mg:n annoksella monoterapiana saaneiden ryhmässä, 0,2 % filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin kanssa saaneiden ryhmässä ja 0 metotreksaattiryhmässä. Opportunististen infektioiden altistuskorjattu kokonaisilmaantuvuus filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä oli 100 potilasvuoden altistusta kohti 0,1 kaikissa seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä nivelreumatutkimuksessa (2 267 potilasta).

Pahoinvointi

Pahoinvointi oli yleensä ohimenevää, ja siitä ilmoitettiin filgotinibihoidon ensimmäisten 24 viikon aikana.

Kreatiini fosfokinaasi

Annosriippuvainen kreatiini fosfokinaasiarvon (CPK) suureneminen ilmeni filgotinibihoidon ensimmäisten 12 viikon aikana ja pysyi vakaana sen jälkeen. Vaiheen 3 tutkimusten (FINCH 1, 2 ja 3) viikolla 24 kreatiini fosfokinaasiarvon keskimääräinen suureneminen lähtötilanteesta (keskihajonta) oli -16 (449) U/l lumevalmistetta saaneiden ryhmässä, 61 (260) U/l filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 33 (80) U/l filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä.

Lumekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksissa (FINCH 1 ja FINCH 2), joissa taustahoitona käytettiin DMARD-lääkkeitä 12 viikon ajan, kreatiini fosfokinaasiarvojen ilmoitettiin suurentuneen $> 5 \times$ viitearvojen ylärajan (ULN) suuruisiksi 0,5 %:lla lumevalmistetta saaneista potilaista, 0,3 %:lla filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 0,3 %:lla filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneista potilaista. Useimmissa tapauksissa, joissa arvo suureni $> 5 \times$ ULN:n suuruisiksi, hoitoa ei tarvinnut lopettaa.

Kokemus pitkäkestoisista jatkotutkimuksista

Nivelreuma

Pitkäkestoisessa DARWIN 3 -jatkotutkimuksessa DARWIN 1 -tutkimuksesta mukaan otetuista potilaista (N = 497) 238 potilasta sai filgotinibia 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, ja hoidon

keston mediaani oli 4,4 vuotta. DARWIN 2 -tutkimuksesta mukaan otetuista potilaista (N = 242) 234 potilasta sai filgotinibia 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, ja hoidon keston mediaani oli 4,4 vuotta. Pitkäkestoisessa FINCH 4 -jatkotutkimuksessa 1 530 potilasta sai filgotinibia 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa ja 1 199 potilasta sai filgotinibia 100 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, ja hoidon keston mediaani oli 1,5 vuotta. Filgotinibin turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa.

Haavainen koliitti

SELECTION-tutkimukseen osallistuneilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa (SELECTION LTE) hoidon keston mediaanit olivat 55 viikkoa filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneilla (N = 871), 36 viikkoa filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneilla (N = 157) ja 32 viikkoa lumevalmistetta saaneilla potilailla (N = 133). Filgotinibin turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin SELECTION-induktio- ja ylläpitohoitotutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Filgotinibia on annettu kliinisissä tutkimuksissa kerta-annoksena tai kerran vuorokaudessa annettavana annoksena jopa 450 mg ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Haittavaikutukset olivat vastaavia kuin pienemmillä annoksilla havaitut, eikä erityisiä toksisia vaikutuksia todettu. Farmakokineettiset tiedot terveille tutkittaville annetusta filgotinibin 100 mg:n kerta-annoksesta osoittavat, että noin 50 % annetusta annoksesta eliminoituu 24 tunnin kuluessa annosta ja 90 % annoksesta eliminoituu 72 tunnin kuluessa. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa, että potilasta seurataan haittavaikutusten oireiden varalta. Filgotinibin yliannostuksen hoito koostuu yleisistä tukitoimista, kuten elintoimintojen seurannasta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailusta. Ei tiedetä, voidaanko filgotinibia poistaa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA45

Vaikutusmekanismi

Filgotinibi on adenosinotriposfaatin (ATP) kanssa kilpaileva, reversiibeli JAK-perheen estäjä. Januskiinasiinit (JAK) ovat solunsisäisiä entsyymejä, jotka välittävät sytokiini- tai kasvutekijäreseptorien vuorovaikutuksesta solukalvolla syntyviä signaaleja. JAK1 on tärkeä tulehdussytokiinien signaalien välityksessä, JAK2 myelopoiesin ja erytropoiesin välityksessä ja JAK3:lla on tärkeä tehtävä immunohomeostaasissa ja lymfopoiesisissa. Signaalintireitillään JAK-entsyymit fosforyloivat ja aktivoivat signaaleja välittäviä ja transkriptiota aktivoivia tekijöitä (STAT), jotka säätelevät solunsisäistä toimintaa, myös geenien ilmentymistä. Filgotinibi säätelee näitä signaalintireittejä estämällä STAT-transkriptiotekijöiden fosforylaatiota ja aktivaatiota. Biokemiallisissa määrityksissä filgotinibi esti ensisijaisesti JAK1-entsyymin toimintaa, ja ne osoittivat, että filgotinibilla on > 5 kertaa suurempi vaikutus JAK1:een JAK2-, JAK3- ja TYK2-entsyymeihin verrattuna. Ihmissoluilla tehdyissä määrityksissä filgotinibi esti ensisijaisesti JAK1/JAK3-välitteistä signaalintia interleukiini (IL)-2:n, IL-4:n ja IL-15:n heterodimeeristen sytokiinireseptorien alavirran suuntaan sekä JAK1/2-välitteistä IL-6:ta sekä JAK1/TYK2-välitteisiä tyypin 1 interferoneja ja osoitti toiminnallista selektiivisyyttä JAK2- tai JAK2/TYK2-parien kautta signaloivia sytokiinireseptoreja kohtaan. Filgotinibin ensisijaisen metaboliitin GS-829845:n aktiivisuus oli *in vitro* -määrityksissä noin 10 kertaa pienempi kuin

filgotinibin, mutta sen ensisijaisesti JAK1:tä estävä vaikutus oli samankaltainen. *In vivo* -rottamallisissa farmakodynaamisista kokonaisvaikutusta ohjasi pääasiassa tämä metaboliitti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

IL-6:n indusoiman STAT1-fosforylaation esto

Filgotinibin antoa seurasi IL-6:n indusoiman STAT1-fosforylaation annosriippuvainen esto terveiden tutkittavien kokoveressä. Filgotinibin anto ei vaikuttanut JAK2:een liittyvään, GM-CSF:n indusoimaan STAT5-fosforylaatioon.

Immunoglobuliinit

FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa seerumin IgG-, IgM- ja IgA-arvojen mediaanit ja kvartiilivälit pysyivät pääosin normaalin viitealueen puitteissa 24 viikkoa kestäneen filgotinibihoidon ajan nivelreumapotilailla sekä 58 viikkoa kestäneen hoidon ajan haavaista koliittia sairastavilla potilailla.

Hematologiset vaikutukset

FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa nivelreumapotilailla filgotinibihoitoon liittyi absoluuttisen lymfosyyttimäärän (ALC) keskiarvon vähäinen, ohimenevä suureneminen; arvo pysyi normaalin viitealueen puitteissa ja palasi vähitellen lähtötilanteen tasolle tai sen lähelle viikkoon 12 mennessä hoidon jatkuessa. FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa hemoglobiinin mediaaniarvot pysyivät vakaina normaalialueen puitteissa 24 viikkoa kestäneen filgotinibihoidon ajan. Verihiutalemäärän mediaanit pienenevät hieman filgotinibihoidon ensimmäisten 4 viikon aikana ja pysyivät sen jälkeen vakaina 24 viikon ajan. Verihiutalemäärän mediaanit pysyivät normaalialueella.

SELECTION-tutkimuksessa haavaista koliittia sairastavien potilaiden hemoglobiinin mediaaniarvot pysyivät vakaina 58 viikkoa kestäneen filgotinibihoidon ajan.

C-reaktiivinen proteiini

Seerumin C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvon pienenemistä havaittiin jo 2 viikon kuluttua filgotinibihoidon aloittamisesta, ja vaikutus säilyi koko 24 hoitoviikon ajan nivelreumapotilailla sekä 58 hoitoviikon ajan haavaista koliittia sairastavilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Kerran vuorokaudessa annetun filgotinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa (FINCH 1, 2 ja 3). Ne olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja monikeskustutkimuksia, joissa tutkittiin keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita. Diagnoosiperusteena toimivat ACR:n (American College of Rheumatology) / EULAR:n (European League Against Rheumatism) kriteerit vuodelta 2010.

FINCH 1 oli 52 viikkoa kestänyt tutkimus. Siinä oli mukana 1 755 nivelreumapotilasta, joille ei ollut kehittynyt riittävää hoitovastetta metotreksaattiin. Potilaat saivat filgotinibia 200 mg kerran vuorokaudessa, filgotinibia 100 mg kerran vuorokaudessa, adalimumabia 2 viikon välein tai lumevalmistetta. Kaikki nämä annettiin vakaan metotreksaattitaustahoidon lisänä. Lumevalmistetta saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen 24 viikon kohdalla saamaan filgotinibia joko 100 mg tai 200 mg kerran vuorokaudessa viikkoon 52 asti. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikolla 12.

FINCH 2 oli 24 viikkoa kestänyt tutkimus. Siinä oli mukana 448 nivelreumapotilasta, joille ei ollut kehittynyt riittävää hoitovastetta biologisiin DMARD-lääkkeisiin. Potilaat saivat filgotinibia 200 mg kerran vuorokaudessa, filgotinibia 100 mg kerran vuorokaudessa tai lumevalmistetta. Kaikki nämä annettiin vakaana jatkuvana taustahoitona annetun tavanomaisen synteettisen DMARD-lääkeannoksen lisänä (tavanomainen synteettinen DMARD: metotreksaatti, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini tai leflunomidi). Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikolla 12.

FINCH 3 oli 52 viikkoa kestänyt tutkimus. Siinä oli mukana 1 249 nivelreumapotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa. Potilaat saivat filgotinibia 200 mg kerran vuorokaudessa ja metotreksaattia kerran viikossa, filgotinibia 100 mg kerran vuorokaudessa ja metotreksaattia kerran viikossa, filgotinibia 200 mg (monoterapiana) kerran vuorokaudessa tai metotreksaattia (monoterapiana) kerran viikossa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikolla 24.

Kliininen vaste

Lumevalmisteseen tai metatreksaattiin verrattuna suuremmat ACR20-vasteosuudet havaittiin viikolla 2, ja vasteet säilyivät viikkoon 52 asti.

Hoito 200 mg:n filgotinibiannoksella paransi ACR-vasteen kaikkia yksittäisiä osatekijöitä (aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin yleisarvio, toimintakykyä mittaava pistemäärä [Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI], kivun arviointi ja herkkä CRP-arvo) verrattuna lume- tai metotreksaattihoitoon. Kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa (FINCH 1 ja FINCH 2) vertailu (lumevalmisteseen) tehtiin metotreksaatin tai tavanomaisen synteettisen DMARD-hoidon lisäksi (ks. edellä).

Vähäinen tautiaktiivisuus ja remissio

Vaiheen 3 tutkimuksissa vähäisen tautiaktiivisuuden ja/tai remission (DAS28-CRP \leq 3,2 ja DAS28-CRP $<$ 2,6) viikoilla 12 ja 24 saavutti merkittävästi suurempi osuus filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin tai muiden tavanomaisten synteettisten DMARD-lääkkeiden kanssa saaneista potilaista kuin lumevalmistetta tai metotreksaattia saaneista. FINCH 1 -tutkimuksessa viikolla 12 filgotinibi 200 mg oli vähintään samanveroinen (non-inferior) adalimumabiin verrattuna vähäisen tautiaktiivisuuden (DAS28-CRP \leq 3,2) suhteen (taulukko 3).

Taulukko 3: Kliininen vaste viikoilla 12, 24 ja 52 FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa

Hoito	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Viikko											
ACR20 (osuus potilaista, %)											
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 (osuus potilaista, %)											
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 (osuus potilaista, %)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP \leq 3,2 (osuus potilaista, %)											
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 (osuus potilaista, %)											
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

Hoito	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
CDAI, muutos lähtötilanteesta (keskimääräinen)											
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: adalimumabi; bDMARD: biologinen DMARD; csDMARD: tavanomainen synteettinen DMARD (conventional synthetic DMARD); DMARD: tautiprosessia hidastava reumalääke (disease-modifying antirheumatic drug); FIL: filgotinibi; IR: riittämättömän vasteen saaneet (inadequate responder); mono: monoterapia; MTX: metotreksaatti; PBO: lumevalmiste (plasebo).

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (nimellinen p-arvo).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ verrattuna adalimumabiin FINCH 1 -tutkimuksessa (vähintään samanveroisuus -testi [non-inferiority -testi], tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna) (DAS28-CRP $\leq 3,2$ - ja $< 2,6$ -arvojen suhteen analyysi tehtiin vain parivertailuna).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ verrattuna adalimumabiin FINCH 1 -tutkimuksessa (vähintään samanveroisuus -testi, nimellinen p-arvo) (DAS28-CRP $\leq 3,2$ - ja $< 2,6$ -arvojen suhteen analyysi tehtiin vain parivertailuna).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ verrattuna adalimumabiin FINCH 1 -tutkimuksessa (paremmuus [superiority] -testi, nimellinen p-arvo) (ACR20/50/70-vasteen ja DAS28-CRP $\leq 3,2$ - ja $< 2,6$ -arvojen suhteen analyysi tehtiin vain parivertailuna).

Huomaa: Vertailut tehtiin vakaan metotreksaattitaustahoidon (FINCH 1) tai tavanomaisen synteettisen DMARD-hoidon (FINCH 2) lisäksi.

Radiologinen vaste

FINCH 1- ja FINCH 3 -tutkimuksissa rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estymistä arvioitiin mTSS-pistemäärällä (Total Sharp Score) ja mTSS-pistemäärän osatekijöillä eli eroosiopistemäärän ja nivelraon kaventumista kuvaavan pistemäärän avulla viikoilla 24 ja 52.

Potilailla, joille ei kehittynyt riittävää vastetta metotreksaattiin, filgotinibi yhdessä metotreksaatin kanssa esti rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä viikolla 24 tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumevalmisteen ja metotreksaatin yhdistelmään (taulukko 4). Eroosiopistemäärän ja nivelraon kaventumista kuvaavien pistemäärien analyysitulokset vastasivat kokonaispistemäärien tuloksia.

Taulukko 4: Radiologinen vaste viikoilla 24 ja 52 FINCH 1 ja 3 -tutkimuksissa

Hoito	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	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
Viikko								
mTSS-pistemäärä (Modified Total Sharp Score), keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskihajonta)								
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)

Hoito	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	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
Niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu radiologista taudin etenemistä^a								
24	88 %**	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumabi; FIL: filgotinibi; IR: riittämättömän vasteen saaneet (inadequate responder); mono: monoterapia; MTX: metotreksaatti; PBO: lumevalmiste (plasebo).

a ”Ei taudin etenemistä” määriteltiin tilanteeksi, jossa mTSS-pistemäärän muutos oli ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ verrattuna lumevalmisteeseen (tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna).

[†] $p \leq 0,05$; ^{††} $p \leq 0,01$; ^{†††} $p \leq 0,001$ verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (nimellinen p-arvo).

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Hoito filgotinibin 200 mg:n annoksella paransi merkitsevästi fyysistä toimintakykyä, kun mittausperusteena käytettiin HAQ-DI-pistemäärän muutosta lähtötilanteesta (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: HAQ-DI-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikoilla 12, 24 ja 52 FINCH 1, 2 ja 3 -tutkimuksissa

Hoito	Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ei aiempaa MTX-hoitoa			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Viikko											
HAQ-DI-mittari (Health Assessment Questionnaire Disability)											
Lähtötilanteen pistemäärät	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: adalimumabi; bDMARD: biologinen DMARD; csDMARD: tavanomainen synteettinen DMARD (conventional synthetic DMARD); DMARD: tautiprosessia hidastava reumalääke (disease-modifying antirheumatic drug); FIL: filgotinibi; IR: riittämättömän vasteen saaneet (inadequate responder); mono: monoterapia; MTX: metotreksaatti; PBO: lumevalmiste (plasebo).

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ verrattuna lumevalmisteeseen (tilastollisesti merkitsevä ero kerrannaisuuden suhteen korjattuna).

[†] $p \leq 0,05$; ^{††} $p \leq 0,01$; ^{†††} $p \leq 0,001$ verrattuna lumevalmisteeseen (verrattuna metotreksaattiin FINCH 3 -tutkimuksessa) (nimellinen p-arvo).

Terveydentilaan liittyviä hoitotuloksia arvioitiin SF-36-mittarilla (Short Form). SF-36-mittarin fyysisten osatekijöiden yhteenvedon pistemäärät sekä FACIT-F-pistemäärät (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) paranivat lähtötilanteesta viikkoihin 12 ja 24 mennessä numeerisesti enemmän filgotinibia 200 mg:n annoksella yhdessä metotreksaatin tai muiden tavanomaisten synteettisten DMARD-lääkkeiden kanssa saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta yhdessä metotreksaatin tai tavanomaisten synteettisten DMARD-lääkkeiden kanssa tai pelkkää metotreksaattia saaneisiin potilaisiin.

Pitkän aikavälin teho

Pitkän aikavälin vaiheen 2 avoimessa jatkotutkimuksessa (DARWIN 3) todettiin jatkuvia ja kestäviä vasteita; ACR20/50/70-vasteet säilyivät jopa 3 vuoden ajan filgotinibia 200 mg:n annoksella monoterapiana tai yhdessä metotreksaatin kanssa saaneilla potilailla.

Haavainen koliitti

Kerran vuorokaudessa annetun filgotinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheet 2b ja 3 yhdistäneessä tutkimuksessa (SELECTION) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti (MCS-pistemäärä [Mayo Clinic Score] 6–12; endoskopian alapistemäärä ≥ 2 ; peräsuolen verenvuodon alapistemäärä ≥ 1 ; ulostamistiheyden alapistemäärä ≥ 1 ; ja lääkärin yleisarvion alapistemäärä ≥ 2). SELECTION käsitti kaksi induktiotutkimusta (UC-1 ja UC-2), joita seurasi ylläpitohoitotutkimus (UC-3), ja hoitojen kesto oli yhteensä 58 viikkoa. Potilaat saivat käyttää vakailta annoksilla muita haavaisen koliitin hoitoon tarkoitettuja lääkehoitoja samanaikaisesti, mukaan lukien suun kautta otettavat aminosalisylaattit, suun kautta otettavat kortikosteroidit (annoksilla, jotka vastaavat enintään prednisoniannosta 30 mg/vrk) ja immunomodulaattorit (atsatiopriini, 6-MP tai metotreksaatti).

UC-1 oli 11 viikkoa kestänyt induktiotutkimus. Siinä oli mukana 659 potilasta, joilla oli haavainen koliitti, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet biologisia hoitoja ja joille ei ollut kehittynyt riittävää hoitovastetta kortikosteroideihin tai immunomodulaattoreihin, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät sietäneet kyseisiä lääkkeitä. Potilaat saivat 200 mg filgotinibia kerran vuorokaudessa (N = 245), 100 mg filgotinibia kerran vuorokaudessa (N = 277) tai lumevalmistetta (N = 137). Lähtötilanteessa 56 %:lla potilaista endoskopian alapistemäärä oli 3; 24 % sai vain suun kautta otettavia kortikosteroideja, 23 % vain immunomodulaattoreita, 7 % kortikosteroideja ja immunomodulaattoreita ja 47 % ei saanut kortikosteroideja eikä immunomodulaattoreita.

UC-2 oli 11 viikkoa kestänyt induktiotutkimus. Siinä oli mukana 689 potilasta, joilla oli haavainen koliitti, jotka olivat aikaisemmin saaneet biologisia hoitoja ja joille ei ollut kehittynyt riittävää hoitovastetta tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään tai vedolitsumabiin, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät sietäneet kyseisiä lääkkeitä. Potilaat saivat 200 mg filgotinibia kerran vuorokaudessa (N = 262), 100 mg filgotinibia kerran vuorokaudessa (N = 285) tai lumevalmistetta (N = 142). Lähtötilanteessa 78 %:lla potilaista endoskopian alapistemäärä oli 3; 85 % ei ollut saanut vastetta vähintään yhteen aiempaan TNF-estäjään, 52 % ei ollut saanut vastetta vedolitsumabiin ja 43 % ei ollut saanut vastetta vähintään yhteen TNF-estäjään ja vedolitsumabiin; 36 % sai vain suun kautta otettavia kortikosteroideja, 13 % vain immunomodulaattoreita, 10 % kortikosteroideja ja immunomodulaattoreita ja 41 % ei saanut kortikosteroideja eikä immunomodulaattoreita.

UC-1:n ja UC-2:n ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet kliinisen remission viikolla 10. Kliininen remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS:n endoskopian alapistemäärä oli 0 tai 1 (endoskopian alapistemäärän 0 määritelmänä oli normaali tai inaktiivinen tauti, ja alapistemäärän 1 määritelmänä oli potilaalla todettu eryteema, vähentynyt verisuonistokuvioitus eikä limakalvo vuotanut verta kosketuksen yhteydessä), peräsuolen verenvuodon alapistemäärä oli 0 (ei peräsuolen verenvuotoa) ja ulostamistiheyden alapistemäärä pieneni vähintään yhden pisteen lähtötilanteesta, niin että saavutettiin arvo 0 tai 1. Keskeisiin toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat MCS-remissio, endoskooppien remissio ja histologinen remissio viikolla 10.

UC-3 oli 47 viikkoa kestänyt ylläpitohoitotutkimus. Siinä oli mukana 558 potilasta, joilla oli haavainen koliitti ja jotka olivat saavuttaneet filgotinibihoidolla kliinisen vasteen tai remission viikolla 10 UC-1-tutkimuksessa (N = 320) tai UC-2-tutkimuksessa (N = 238). Kliininen vaste määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS oli pienentynyt ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % lähtötilanteesta ja samalla peräsuolen verenvuodon alapistemäärä oli pienentynyt ≥ 1 pistettä tai absoluuttinen peräsuolen verenvuodon alapistemäärä oli 0 tai 1. Potilaat satunnaistettiin uudelleen viikon 11 kohdalla samaan filgotinibia tai lumevalmistetta induktioannoksella viikkoon 58 asti. Samoin kuin UC-1- ja UC-2-tutkimuksissa, potilaat saivat käyttää suun kautta otettavien aminosalisylaattien tai immunomodulaattoreiden vakaita annoksia; kortikosteroidihoito oli kuitenkin lopetettava asteittain kolmen viikon kuluttua tässä tutkimuksessa aloittamisesta. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet kliinisen remission viikolla 58. Keskeiset toissijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat olivat MCS-remissio, pitkäkestoinen kliininen remissio, 6 kuukautta kestävä kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa, endoskooppien remissio ja histologinen remissio viikolla 58.

Kliiniset tulokset

UC-1- ja UC-2-tutkimuksissa merkittävästi suurempi osuus potilaista, jotka saivat filgotinibia 200 mg:n annoksella, oli saavuttanut kliinisen remission viikolla 10 verrattuna lumevalmisteryhmään (taulukko 6). Merkittävästi suurempi osuus potilaista, jotka eivät olleet saaneet biologisia lääkkeitä (UC-1) ja jotka saivat filgotinibia 200 mg:n annoksella, oli saavuttanut MCS-remission, endoskooppisen remission ja histologisen remission viikolla 10 verrattuna lumevalmisteryhmään (taulukko 6).

Filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä teho ei ollut tilastollisesti merkitsevä viikolla 10 lumevalmisteryhmään verrattuna UC-1- eikä UC-2-tutkimuksissa.

Taulukko 6: Niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet tehoa koskevat päätetapahtumat viikolla 10 UC-1- ja UC-2-induktiotutkimuksissa

Päätetapahtuman (%)	UC-1 Ei aiempaa biologista hoitoa N = 659			UC-2 Aiempi biologinen hoito ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Lumevalmiste N = 137	Hoitojen välinen ero ja 95 %:n CI	FIL 200 mg N = 262	Lumevalmiste N = 142	Hoitojen välinen ero ja 95 %:n CI
Kliininen remissio^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
Ei vastetta TNF:n estäjään eikä vedolitsumabiiniin ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS-remissio^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 %)
Endoskooppinen remissio^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 %)
Histologinen remissio^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: luottamusväli; FIL: filgotinibi; MCS: Mayo Clinic Score -pistemäärä.

a Aiempi biologinen hoito = potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet riittävää vastetta TNF-estäjään tai vedolitsumabiiniin tai joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet kyseisiä lääkkeitä.

b Ensisijainen päätetapahtuma. Kliininen remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS:n endoskopian alapistemäärä oli 0 tai 1 (endoskopian alapistemäärän 0 määritelmänä oli normaali tai inaktiivinen tauti, ja alapistemäärän 1 määritelmänä oli potilaalla todettu eryteema, vähentynyt verisuonistokuvioitus eikä limakalvo vuotanut verta kosketuksen yhteydessä), peräsuolen verenvuodon alapistemäärä oli 0 (ei peräsuolen verenvuotoa) ja ulostamistiheyden alapistemäärä pieni enintään yhden pisteen lähtötilanteesta, niin että saavutettiin arvo 0 tai 1.

c Alaryhmän analyysi perustui potilaisiin, joilla aiemmillä hoidoilla ei ollut saatu vastetta TNF:n estäjään eikä vedolitsumabiiniin.

d MCS-remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS oli ≤ 2 eikä yksilöllinen alapistemäärä ollut > 1 .

e Endoskooppinen remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS:n endoskooppinen alapistemäärä oli 0.

f Histologinen remissio arvioitiin käyttäen Geboesin histologista pisteytystä ja määriteltiin niin, että luokka 0 oli ≤ 0.3 , luokka 1 oli ≤ 1.1 , luokka 2a oli $\leq 2A.3$, luokka 2b oli 2B.0, luokka 3 oli 3.0, luokka 4 oli 4.0 ja luokka 5 oli 5.0.

Filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet kliinisen vasteen viikolla 10, oli 66,5 % UC-1-tutkimuksessa ja 53,1 % UC-2-tutkimuksessa; vastaavat osuudet lumevalmistetta saaneilla potilailla olivat 46,7 % ja 17,6 %.

Ylläpitohoitotutkimuksessa (UC-3) filgotinibia 200 mg:n tai filgotinibia 100 mg:n annoksella saaneista potilaista merkittävästi suurempi osuus oli saavuttanut kliinisen remission viikolla 58 verrattuna lumevalmistetta saaneisiin. Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat kliinisen remission, on esitetty taulukossa 7. Filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista merkittävästi suurempi osuus oli saavuttanut MCS-remission, pitkäkestoisen kliinisen remission, 6 kuukautta kestäneen kliinisen remission ilman kortikosteroidihoitoa, endoskooppisen remission ja histologisen remission viikolla 58 verrattuna lumevalmistetta saaneisiin.

Keskeiset toissijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat filgotinibihoitoa 100 mg:n annoksella saaneilla eivät olleet tilastollisesti merkitseviä lumevalmistetta saaneisiin verrattuna viikolla 58.

Taulukko 7: Niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet tehoa koskevat päätetapahtumat viikolla 58 ylläpitohoitotutkimuksessa UC-3

Päätetapahtuma n (%)	Induktio FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Lumevalmiste N = 98	Hoitojen välinen ero ja 95 %:n CI
Kliininen remissio^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) p < 0,0001
Ei aiempaa biologista hoitoa	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Aiempi biologinen hoito	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS-remissio^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) p < 0,0001
Pitkäkestoinen kliininen remissio^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) p = 0,0024
Ei aiempaa biologista hoitoa	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Aiempi biologinen hoito	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6 kuukautta kestänyt kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) p = 0,0055
Ei aiempaa biologista hoitoa	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Aiempi biologinen hoito	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskooppinen remissio^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) p = 0,0157
Histologinen remissio^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

CI: luottamusväli; FIL: filgotinibi; MCS: Mayo Clinic Score -pistemäärä.

- a Ensimmäinen päätetapahtuma. Kliininen remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS:n endoskopian alapistemäärä oli 0 tai 1 (endoskopian alapistemäärän 0 määritelmänä oli normaali tai inaktiivinen tauti, ja alapistemäärän 1 määritelmänä oli potilaalla todettu eryteema, vähentynyt verisuonistokuvioitus eikä limakalvo vuotanut verta kosketuksen yhteydessä), peräsuolen verenvuodon alapistemäärä oli 0 (ei peräsuolen verenvuotoa) ja ulostamistiheyden alapistemäärä pieneni vähintään yhden pisteen lähtötilanteesta, niin että saavutettiin arvo 0 tai 1.
- b Alaryhmän analyysi perustui potilaiden osallistumiseen UC-1-tutkimukseen (ei aiempaa biologista hoitoa) tai UC-2-tutkimukseen (aiempi biologinen hoito: TNF:n estäjä ja/tai vedolitsumabi).
- c MCS-remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS oli ≤ 2 eikä yksilöllinen alapistemäärä ollut > 1 .
- d Pitkäkestoisen kliinisen remission määritelmänä oli kliininen remissio sekä viikolla 10 että viikolla 58.
- e 6 kuukautta kestänyt kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa määriteltiin kliiniseksi remissioksi viikolla 58 potilailla, jotka saivat kortikosteroidia UC-3-tutkimuksen lähtötilanteessa, mutta eivät saaneet kortikosteroideja vähintään 6 kuukauteen ennen viikkoa 58.
- f Endoskooppinen remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa MCS:n endoskooppinen alapistemäärä oli 0.

- g Histologinen remissio arvioitiin käyttäen Geboesin histologista pisteytystä ja määriteltiin niin, että luokka 0 oli ≤ 0.3 , luokka 1 oli ≤ 1.1 , luokka 2a oli $\leq 2A.3$, luokka 2b oli 2B.0, luokka 3 oli 3.0, luokka 4 oli 4.0 ja luokka 5 oli 5.0.

Endoskooppinen vaste

Endoskooppinen vaste määriteltiin tilanteeksi, jossa endoskooppinen alapistemäärä oli 0 tai 1. Filgotinibia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet endoskooppisen vasteen viikolla 10, oli 33,9 % UC-1-tutkimuksessa ja 17,2 % UC-2-tutkimuksessa; vastaavat osuudet lumevalmistetta saaneilla potilailla olivat 20,4 % ja 7,7 %. UC-3-tutkimuksessa 40,7 % potilaista, jotka saivat filgotinibia 200 mg:n annoksella, oli saavuttanut endoskooppisen vasteen viikolla 58, kun taas lumevalmistetta saaneilla vastaava luku oli 15,3 %.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) koskevat tulokset

Potilaat, jotka saivat filgotinibia 200 mg:n annoksella, ilmoittivat suurentuneita (parantuneita) arvoja tulehduksellisia suolistosairauksia koskevan kyselyn (IBDQ) kokonaispistemäärässä ja kaikkien neljän osa-alueen (suolisto-oireet, systeeminen toimintakyky, emotionaalinen toimintakyky ja sosiaalinen toimintakyky) pistemäärissä viikolla 10 UC-1- ja UC-2-tutkimuksissa sekä viikolla 58 UC-3-tutkimuksessa.

Pitkäkestoinen jatkotutkimus

Potilailla, jotka eivät olleet saavuttaneet kliinistä vastetta tai remissiota viikolla 10 UC-1- tai UC-2-tutkimuksessa, oli mahdollisuus saada filgotinibia 200 mg:n annoksella avoimessa SELECTION LTE -tutkimuksessa. 12 lisähoitoviikon jälkeen filgotinibin 200 mg:n annoksella SELECTION LTE -tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat osittaisen MCS-remission, oli 17,1 % (12/70) UC-1-tutkimuksessa ja 16,7 % (15/90) UC-2-tutkimuksessa, ja osittaisen MCS-vasteen saavutti 65,7 % (46/70) potilaista UC-1-tutkimuksessa ja 62,2 % (56/90) potilaista UC-2-tutkimuksessa. Osittainen MCS-remissio määriteltiin tilanteeksi, jossa osittainen MCS oli ≤ 1 , ja osittainen MCS-vaste määriteltiin tilanteeksi, jossa osittainen MCS oli pienentynyt ≥ 2 pistettä ja vähintään 30 % induktiohoidon lähtötilanteen pistemäärästä ja samalla peräsuolen verenvuodon alapistemäärä oli pienentynyt ≥ 1 pistettä tai absoluuttinen peräsuolen verenvuodon alapistemäärä oli 0 tai 1.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset filgotinibin käytöstä kroonisen idiopaattisen artriitin (mukaan lukien nivelreuman, selkärankareuman, nivelpsoriaasin ja lastenreuman) ja haavaisen koliitin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu filgotinibi imeytyi nopeasti, ja sen huippupitoisuuden mediaani plasmassa todettiin 2–3 tunnin kuluttua lääkkeen annosta toistuvan annostelun jälkeen; sen ensisijaisen metaboliitin GS-829845:n huippupitoisuuden mediaani plasmassa todettiin 5 tunnin kuluttua lääkkeen annosta toistuvan annostelun jälkeen. Filgotinibin ja GS-829845:n altistukset (AUC) ja C_{max} olivat samankaltaisia terveillä aikuisilla tutkittavilla ja nivelreumaa tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla. Filgotinibin ja GS-829845:n altistukset (AUC) ja C_{max} olivat suhteessa annokseen terapeuttisella annosalueella. Filgotinibin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 2–3 vuorokaudessa, eikä kertymistä käytännössä ilmene, kun lääkettä annetaan kerran vuorokaudessa. GS-829845:n vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 4 vuorokaudessa, ja kertyminen on noin 2-kertaista, kun filgotinibia annetaan kerran vuorokaudessa.

Altistuksessa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja paastotilaan verrattuna, kun filgotinibia annettiin joko runsas- tai vähärasvaisen aterian yhteydessä. Filgotinibin voi ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Filgotinibin ja GS-829845:n vakaan tilan altistukset on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Filgotinibin ja GS-829845:n toistuvan annostelun farmakokineettiset parametrit potilasryhmittäin, kun filgotinibia oli annettu 200 mg suun kautta aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan

Parametri Keskiarvo (% CV)	Nivelreuma ^a		Haavainen koliitti ^b	
	Filgotinibi ^c	GS-829845 ^d	Filgotinibi	GS-829845
C _{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg·h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: variaatiokerroin

a Tutkimusten FINCH 1, FINCH 2 ja FINCH 3 intensiivisistä farmakokineettisistä analyyseistä, joissa tarkasteltiin nivelreumapotilaita, jotka saivat 200 mg filgotinibia kerran vuorokaudessa.

b SELECTION-tutkimuksen intensiivisestä farmakokineettisestä analyyseistä, jossa tarkasteltiin haavaista koliittia sairastavia potilaita, jotka saivat 200 mg filgotinibia kerran vuorokaudessa.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Jakautuminen

Filgotinibi ja GS-829845 sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin vähäisessä määrin (filgotinibin sitoutumisaste 55–59 % ja GS-829845:n sitoutumisaste 39–44 %). Filgotinibin veri–plasmasuhteen vaihteluväli oli 0,85–1,1. Tämä osoittaa, että filgotinibi ja GS-829845 eivät pyri jakautumaan ensisijaisesti verisoluihin. Filgotinibi ja GS-829845 ovat P-gp-kuljettajaproteiinin substraatteja.

Biotransformaatio

Filgotinibi metaboloituu laajalti, ja noin 9,4 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy muuttumattomana filgotinibina virtsaan ja noin 4,5 % ulosteeseen. Filgotinibi metaboloituu pääasiassa CES2-entsyymillä välityksellä ja vähemmässä määrin CES1-entsyymillä välityksellä. Sekä CES2- että CES1-entsyymi muodostavat GS-829845:tä, joka on veressä kiertävä aktiivinen metaboliitti ja kanta-ainettaan noin 10 kertaa heikompi. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa suurin osa plasmassa kiertävästä radioaktiivisuudesta aiheutui filgotinibista ja GS-829845:stä (filgotinibi 2,9 % ja GS-829845-metaboliitti 92 %). Muita merkittäviä metaboliitteja ei tunnistettu.

Koska sekä filgotinibi että GS-829845 vaikuttavat osaltaan tehoon, niiden altistukset yhdistettiin yhdeksi parametriksi: AUC_{eff}. AUC_{eff} on filgotinibin ja GS-829845:n AUC-arvojen summa niiden vastaavilla molekyylipainoilla ja voimakkuuksilla korjattuna.

Eliminaatio

Noin 87 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan filgotinibina ja sen metaboliitteina, ja noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen. GS-829845:n osuus oli noin 54 prosentista virtsaan ja noin 8,9 prosentista ulosteeseen erittyneestä annoksesta. Filgotinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 7 tuntia ja GS-829845:n noin 19 tuntia.

Muut erityisryhmät

Paino, sukupuoli, rotu ja ikä

Ruumiinpainolla, sukupuolella, rodulla ja iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta filgotinibin tai GS-829845:n farmakokinetiikkaan (AUC).

Iäkkäät

Keskimääräisissä filgotinibi- tai GS-829845-altistuksissa (AUC ja C_{max}) ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja ≥ 65-vuotiaiden iäkkäiden potilaiden ja < 65-vuotiaiden aikuisten potilaiden välillä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 60 – < 90 ml/min) ei vaikuttanut filgotinibin tai GS-829845:n farmakokinetiikkaan. Tutkittavilla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 30 – < 60 ml/min), filgotinibi- tai GS-829845-altistusten (AUC) ja yhdistetyn AUC_{eff}-arvon (≤ 2-kertainen) todettiin suurentuneen. Tutkittavilla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 15 – < 30 ml/min), filgotinibialtistus (AUC) suureni 2,2-kertaiseksi ja GS-829845-altistus suureni merkittävästi, 3,5-kertaiseksi, jolloin AUC_{eff}-arvo suureni 3-kertaiseksi. Filgotinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15 ml/min).

Heikentynyt maksan toiminta

Erillisissä filgotinibin ja GS-829845:n erillisissä altistuksissa (AUC) tai niiden yhdistetyssä altistuksessa (AUC_{eff}) ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia tutkittavilla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh-luokka B). Filgotinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkittavilla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh-luokka C).

Filgotinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Filgotinibin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden mahdolliset yhteisvaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa 9 (suureneminen ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”; ei vaikutusta -rajat ovat 70–143 %, ellei toisin ilmoiteta).

Taulukko 9: Filgotinibilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset¹

Lääkevalmisteet terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin: AUC- ja C _{max} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Samanaikaista käyttöä filgotinibin kanssa koskeva suositus
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) ² (P-gp:n induktio)	Filgotinibi: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli (200 mg:n kerta-annos) ³ (P-gp:n esto)	Filgotinibi: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
MAHAHAPON ERITYSTÄ VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
Famotidiini (40 mg kahdesti vuorokaudessa) ² (Suurentaa mahan pH-arvoa)	Filgotinibi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.

Lääkevalmisteet terapia-alueen / mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin: AUC- ja C _{max} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Samanaikaista käyttöä filgotinibin kanssa koskeva suositus
Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) ² (Suurentaa mahan pH-arvoa)	Filgotinibi: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Atorvastatiini (40 mg:n kerta-annos) ⁴ (CYP3A4:n/OATP:n/BCRP:n esto)	Atorvastatiini: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
Pravastatiini (40 mg:n kerta-annos) ⁴ (OATP:n esto)	Pravastatiini: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
Rosuvastatiini (10 mg:n kerta-annos) ⁴ (OATP:n ja BCRP:n esto)	Rosuvastatiini: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini (850 mg:n kerta-annos) ⁴ (OCT2:n, MATE1:n ja MATE-2K:n esto)	Metformiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
EHKÄISYTABLETIT		
Etinyyliestradioli (0,03 mg:n kerta-annos) / levonorgestreeli (0,15 mg:n kerta-annos) ⁴	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestreeli: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (2 mg:n kerta-annos) ^{4,5} (CYP3A4:n esto)	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisessa annossa.

GS-829845: filgotinibin ensisijainen metaboliitti.

1 Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.

2 Tutkimuksessa käytettiin filgotinibin 200 mg:n kerta-annosta.

3 Tutkimuksessa käytettiin filgotinibin 100 mg:n kerta-annosta.

4 Tutkimuksessa käytettiin filgotinibin 200 mg:n annosta kerran vuorokaudessa annettuna.

5 Midatsolaamin ja 1'OH-midatsolaamin bioekvivalenssirajat ovat 80–125 %.

6 Koska sekä filgotinibi että GS-829845 vaikuttavat osaltaan tehoon, niiden altistukset yhdistettiin yhdeksi parametriksi: AUC_{eff}. AUC_{eff} on filgotinibin ja GS-829845:n yhdistetty AUC-arvo niiden vastaavilla molekyyli-painoilla ja voimakkuuksilla korjattuna.

Filgotinibin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tiedot osoittavat, että filgotinibi ja GS-829845 eivät estä seuraavien entsyymien aktiivisuutta: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Filgotinibin kykyä indusoida CYP2B6:n konstitutiivisen androstaanireseptorin (CAR) välittämää metaboliaa *in vivo* ei tunneta. *In vitro* -

tiedoista, jotka koskevat filgotinibin mahdollista kykyä estää tai indusoida CYP1A2:ta, ei voida tehdä johtopäätöksiä. *In vivo* -tiedot eivät osoittaneet CYP3A4:n välittämän metabolian estoa tai induktiota.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että filgotinibi ja GS-829845 eivät ole P-gp:n, BCRP:n, OCT1:n, BSEP:n, OAT1:n, OAT3:n tai OAT4:n estäjiä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Filgotinibin karsinogeenisuutta arvioitiin 6 kuukautta kestäneessä RasH2-transgeenisillä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa ja 2 vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Filgotinibi ei ollut karsinogeeninen hiirillä annosten ollessa enintään 150 mg/kg/vrk. Näistä annoksista koitui noin 25-kertainen altistus ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 100 mg:n annokseen nähden ja 12-kertainen altistus ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden. Kaksi vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa filgotinibihoito lisäsi hyvänlaatuisten välisolukasvainten ilmaantuvuutta ja vähensi niiden piilevyyttä suurimmalla annoksella 45 mg/kg/vrk (noin 4,2-kertaisilla altistuksilla ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden). Tämän löydöksen kliininen merkitys on vähäinen.

Filgotinibi ei ollut mutageeninen tai klastogeeninen bakteerien *in vitro* -takaisinmutaatiotestissä, *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestissä eikä rottien *in vivo* -mikrotumatestissä.

Etuhampaiden ameloblastien rappeutumista tai nekroosia havaittiin rotilla altistuksilla, jotka olivat 21–28 kertaa suurempia kuin kliiniset altistukset 200 mg:n filgotinibiannoksella; haittavaikutuksettomalla annostasolla (NOAEL) altistusmarginaalit olivat 3,5–8-kertaisia. Näiden hampaisiin liittyvien havaintojen merkityksen katsotaan ihmisten kannalta vähäinen, sillä toisin kuin aikuispotilailla, ameloblastit säilyvät rotilla aikuisikäen asti ja tukevat etuhampaiden elinikäistä jatkuvaa kasvua.

Filgotinibia saaneilla rotilla ja koirilla havaittiin spermatogeneesin häiriöitä ja histopatologisia vaikutuksia urosten lisääntymiselimissä (kiveksissä ja lisäkiveksissä). Koirille (herkin laji) NOAEL-annostasolla altistusmarginaali on 2,7-kertainen ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden. Histologisten vaikutusten vaikeusaste oli annosriippuvainen. Spermatogeeniset ja histopatologiset vaikutukset eivät olleet täysin korjautuvia altistusmarginaaleilla, jotka olivat noin 7–9-kertaisia ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkion/sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin sikiökuolleisuutta ja teratogeenisuutta altistuksilla, jotka olivat verrattavissa ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen. Sisäelinten ja luuston epämuodostumia ja/tai muutoksia havaittiin filgotinibin kaikilla annostasoilla.

Filgotinibia annettiin tiineille rotille annoksilla 25, 50 ja 100 mg/kg/vrk. Kaikilla annostasoilla todettiin annoksesta riippuvaista aivokammioiden nestemäärän lisääntymisen, laajentuneiden virtsanjohdinten ja useiden nikamaepämuodostumien ilmaantuvuuden kasvua. Annoksella 100 mg/kg/vrk havaittiin sikiöiden varhaisten ja myöhäisten resorptioiden määrän lisääntymistä sekä elinkelpoisten sikiöiden määrän vähenemistä. Lisäksi sikiöpainot laskivat.

Filgotinibi aiheutti kaneilla sisäelinten epämuodostumia pääasiassa keuhkoissa sekä sydämessä ja verenkiertoelimistössä annostasolla 60 mg/kg/vrk. Filgotinibi aiheutti luuston epämuodostumia selkärangan alueella, pääasiassa nikamissa, kylkiluissa ja rintalastanikamissa, annostasoilla 25 ja 60 mg/kg/vrk. Yhteen kasvaneita rintalastanikamia esiintyi myös, kun filgotinibiannos oli 10 mg/kg/vrk. Hidastuneesta luuston luutumuksesta oli näyttöä annoksen ollessa 60 mg/kg/vrk.

Filgotinibin ja GS-829845:n pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa ei todettu rottien pre- ja postnataalisesta kehityksestä kohdistuvia haittavaikutuksia. Filgotinibia ja GS-829845:tä havaittiin imevissä rotanpoikasissa, kun filgotinibia oli annettu imettäville naarasrotille

6. tiineyspäivästä 10:nteen synnytyksen jälkeiseen päivään annostasoilla 2, 5 ja 15 mg/kg/vrk. Tämä johtui todennäköisesti maidossa olevasta filgotinibista. Suurimmalla tutkitulla annoksella emorottien systeeminen altistus (AUC) filgotinibille oli noin 2-kertainen ihmisille kerran vuorokaudessa annettuun 200 mg:n annokseen nähden; imevien poikasten altistukset olivat alle 6 % emon altistuksesta 10. päivänä synnytyksen jälkeen. Eläinten alhaisen altistuksen takia katsottiin, ettei pre- ja postnataalista kehitystä koskeneesta tutkimuksesta voida tehdä johtopäätöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu tärkkelys
Kolloidinen piidioksidi
Fumaarihappo
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoiset, suuritiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistetut purkit, jotka on suljettu induktiosaumatulla alumiinifoliotiivisteellä vuoratulla, polypropeenista (PP) valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla. Jokainen purkki sisältää joko silikageelikuivausainesäiliön tai -pussin ja polyesterisen vanupallon.

Saatavilla ovat seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 syyskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Jyseleca-valmisteen tuloa markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusohjelman tavoitteena on lisätä terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden tietoisuutta vakavien ja opportunististen infektioiden, sikiön epämuodostumien (raskauteen liittyvä riski), laskimotromboemboolian (VTE) ja merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE), maligniteettien, mukaan lukien ei-melanoottisen ihosyövän, (NMSC) riskeistä ja näiden riskien hallinnasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Jyseleca on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille / hoitaville henkilöille, joiden odotetaan määräävän, jakavan tai käyttävän Jyseleca-valmistetta, toimitetaan seuraava koulutuspakkaus tai tarjotaan mahdollisuus sen käyttöön:

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun koulutusmateriaalin on sisällettävä seuraavat:

- valmisteyhteenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaskortti.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Yleistason esittely, jossa kerrotaan, että terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas sisältää tärkeää tietoa potilaskeskustelujen tueksi filgotinibia määrättäessä. Oppaassa on myös oltava tietoa toimenpiteistä, joilla pienennetään keskeisiin turvallisuusnäkökohtiin liittyvää riskiä filgotinibin käytön yhteydessä.
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tekstiä, jossa kehoitetaan kertomaan potilaille potilaskortin tärkeydestä.
- Vakavien ja opportunististen infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin ja vyöruusun, riski
 - tietoa filgotinibihoidon aikaisesta infektioriskistä
 - yksityiskohtaista tietoa infektioriskin pienentämisestä tietyin kliinisin toimenpitein (huomioitavat vasta-aiheet ennen filgotinibihoidon aloittamista; tuberkuloosin, vyöruusun ja virushepatiitin seulonta sekä toimenpiteet infektio-tilanteessa)
 - kehoitus välttää eläviä heikennettyjä rokotteita juuri ennen filgotinibihoitoa ja hoidon aikana
 - tietoa potilaille tarkoitetuista ohjeista hakeutua viipymättä hoitoon, jos heillä ilmenee mitä tahansa infektiioon viittaavia oireita.
- Sikiökuolleisuuden ja teratogeenisuuden riski
 - tietoa filgotinibihoitoon liittyvästä teratogeenisuusriskistä
 - yksityiskohtaista tietoa raskaudenaikaisen altistuksen riskiä pienentävistä toimista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seuraavaan perustuen: filgotinibi on vasta-aiheista raskauden aikana; naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan filgotinibihoidon lopettamisen jälkeen; potilasta on kehoitettava ilmoittamaan heti terveydenhuollon ammattilaiselle, jos hän epäilee olevansa raskaana tai raskaus varmistuu; terveydenhuollon ammattilaisen on aktiivisesti keskusteltava potilaan kanssa senhetkisistä tai tulevista raskaussuunnitelmista
 - kehoitus neuvoa potilaille, että filgotinibia ei saa käyttää, jos potilas imettää tai aikoo imettää.
- Laskimotromboemboolian riski
 - filgotinibin käyttöä koskevia ohjeita potilaille, joilla on laskimotromboemboolian riskitekijöitä
 - tietoa filgotinibihoitoon liittyvästä laskimotromboemboolian riskistä
 - yksityiskohtaista tietoa laskimotromboemboolian riskin hallinnasta tietyin kliinisin toimenpitein (filgotinibihoidon keskeyttäminen, jos laskimotromboemboolian kliinisiä oireita ilmenee, potilaiden laskimotromboembooliariskin säännöllinen uudelleenarviointi).
- Käyttöaiheita ja annostusta koskevat lausekkeet, jotka on annettu vahvistamaan sitä, kenelle filgotinibia saa käyttää.
- Merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) mahdollinen riski
 - filgotinibin käyttöä koskevia ohjeita potilaille, joilla on merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä
 - tietoa filgotinibihoitoon liittyvästä merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskistä potilaille, joilla on merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riski, filgotinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla, ja esimerkkejä potilaista, joilla riski voi olla suuri.
 - tietoa lipidiarvojen suurenemisen riskistä, kuten kokonaiskolesteroli- ja HDL-arvojen annosriippuvaisen suurenemisen riskistä.

- Maligniteettien riski (mukaan lukien ei-melanoottinen ihosyöpä, NMSC)
 - potilaille, joilla on maligniteettien riskitekijöitä, filgotinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla, ja esimerkkejä potilaista, joilla riski voi olla suuri.
 - muistutus potilaiden säännöllisen ihotutkimuksen tarpeesta
- Valmisteen määrääminen iäkkäille (vähintään 65-vuotiaille)
 - tietoa vähintään 65-vuotiaiden potilaiden filgotinibihoidosta
 - tietoa vähintään 65-vuotiaille reumapotilaille käytettävästä filgotinibiannoksesta
 - teksti jolla painotetaan näiden potilaiden riskejä
- Tietoa siitä, miten terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut digitaaliset tiedot saa käyttöön.
- Ohjeet siitä, mihin hättätapahtumista voi ilmoittaa.

Potilaille tarkoitettujen tietopakettien on sisällettävä seuraavat:

- pakkausseloste
- potilaskortti.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Filgotinibin määrääjän yhteystiedot.
- Kehotus, että potilaan on pidettävä potilaskorttia aina mukanaan ja näytettävä se hoitoonsa osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille (esim. muille kuin filgotinibia määränneille lääkäreille ja päivystyspoliklinikan henkilöstölle jne.).
- Tietoa syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian oireista ja merkeistä, jotka potilaan täytyy tietää ja joita havaitessaan hänen on hakeuduttava hoitoon.
- Tietoa vakavien ja opportunististen infektioiden, mukaan lukien vyöruusun, oireista ja merkeistä, jotka potilaan täytyy tietää ja joita havaitessaan hänen on hakeuduttava hoitoon
 - tietoa potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille riskeistä, joita liittyy elävien rokotteiden antamiseen filgotinibihoidon aikana.
- Tietoa raskaudesta, ehkäisystä ja imetyksestä
 - selvä viesti siitä, että filgotinibia ei saa käyttää raskauden aikana
 - ohjeet potilaille siitä, että heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä filgotinibihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen
 - ilmoitus, että filgotinibia ei pidä käyttää imetyksen aikana
- Tietoa kolesteroliarvojen seurannasta hoidon aikana.
- Sydänsairauden riski:
 - Kuvaa sydänsairauden merkit/oireet, joista potilaan on oltava tietoinen, jotta hän voi hakeutua terveydenhuoltohenkilökunnan hoitoon.
- Muistutus syöpäriskistä. Ihosyövän osalta muistutus siitä, että potilaan on ilmoitettava lääkärille, jos hän havaitsee uusia kasvaimia iholla.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 100 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

QR-koodi lisätään
www.jyseleca.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jyseleca 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 100 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 200 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

QR-koodi lisätään
www.jyseleca.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/004 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jyseleca 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT: 200 mg KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
filgotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg filgotinibia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1480/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1480/004 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit filgotinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jyseleca on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jyseleca-valmistetta
3. Miten Jyseleca-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jyseleca-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jyseleca on ja mihin sitä käytetään

Jyseleca-valmisteen vaikuttava aine on filgotinibi, joka kuuluu januskinaasin estäjien lääker ryhmään. Ne auttavat vähentämään tulehdusta.

Nivelreuma

Jyseleca-valmistetta käytetään nivelreumaa sairastavien aikuisten hoitoon. Nivelreuma on nivelten tulehdussairaus. Lääkettä voidaan käyttää, jos aiempi hoito ei ole tehonnut tarpeeksi hyvin tai sitä ei ole siedetty. Jyseleca-valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä toisen reumalääkkeen, metotreksaatin, kanssa.

Jyseleca vähentää tulehdusta elimistössä. Se auttaa vähentämään nivelten kipua, väsymistä, jäykkyyttä ja turvotusta, ja se hidastaa nivelten luu- ja rustovaurioiden kehittymistä. Tämä voi helpottaa tavallisista päivittäisistä toimista suoriutumista ja parantaa siten elämänlaatua.

Haavainen koliitti

Jyseleca-valmistetta käytetään haavaista koliittia sairastavien aikuisten hoitoon. Haavainen koliitti on suoliston tulehdussairaus. Lääkettä voidaan käyttää, jos aiempi hoito ei ole tehonnut sinulla tarpeeksi hyvin tai et ole sietänyt sitä. Se auttaa vähentämään haavaisen koliitin oireita ja merkkejä ja steroidien käyttötarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jyseleca-valmistetta

Älä ota Jyseleca-valmistetta

- **jos olet allerginen** filgotinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi**
- **jos sinulla on aktiivinen vakava infektio**, ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”
- **jos olet raskaana** tai epäilet olevasi raskaana.

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **älä ota Jyseleca-valmistetta ja kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Jyseleca-valmistetta:

- **jos sinulla on infektio** tai jos saat usein infektioita. Kerro lääkärille, jos saat oireita kuten kuumetta, haavaumia, olet tavallista väsyneempi tai hammasongelmia, sillä ne voivat olla infektion merkkejä. Jyseleca voi heikentää elimistösi kykyä torjua infektioita. Se voi pahentaa olemassa olevaa infektiota tai suurentaa uuden infektion todennäköisyyttä. Jos sinulla on diabetes tai olet vähintään 65-vuotias, sinulla voi olla suurempi riski saada infektio.
- **jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi** tai olet ollut kosketuksissa sellaisen henkilön kanssa, jolla on tuberkuloosi. Sinulle on ehkä tehtävä tutkimuksia tuberkuloosin varalta ennen Jyseleca-hoitoa ja Jyseleca-hoidon aikana.
- **jos sinulla on joskus ollut vyöruusu**, sillä Jyseleca voi edistää sen uusiutumista. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee kivuliasta, rakkulaista ihottumaa Jyseleca-hoidon aikana, sillä se voi olla vyöruusun oire.
- **jos sinulla on joskus ollut hepatiitti B tai C**
- **jos sinulla on tai on joskus ollut syöpä ja jos tupakoit tai olet joskus tupakoinut**, sillä lääkäri keskustele kanssasi, onko Jyseleca sopiva sinulle.
- **ei-melanoottista ihosyöpää on havaittu Jyselecaa käyttäneillä potilailla.** Lääkäri saattaa suositella säännöllisiä ihon tutkimuksia Jyseleca-hoidon aikana. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- **jos sinut on äskettäin rokotettu** tai sinut on tarkoitus rokottaa. Tietänyttyypisten rokotteiden (elävien rokotteiden) antamista ei suositella Jyseleca-hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin aloitat Jyseleca-hoidon. He haluavat ehkä varmistaa, että rokotuksesi ovat ajan tasalla.
- **jos sinulla on, tai on joskus ollut, sydänvaivoja**, sillä lääkäri keskustele kanssasi, onko Jyseleca sopiva sinulle.
- **jos sinulla on ollut veritulppa** jalan laskimossa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoembolia) tai jos sinulla on suurentunut riski saada niitä (esimerkiksi: jos sinulla on ollut äskettäin iso leikkaus, jos käytät hormoneja sisältäviä ehkäisyvalmisteita tai hormonikorvaushoitoa, jos sinulla tai lähisukulaisellasi on havaittu hyytymishäiriö). Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee äkillistä hengenahdistusta tai hengitysvaikeutta, kipua rinnassa tai yläselässä, käsivarren tai jalan turpoamista, jalkakipua tai arkuutta, tai jalan tai käsivarren punoitusta tai värinmuutosta, sillä ne voivat olla laskimoveritulpan oireita.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiailla voi olla kohonnut infektioiden, sydänkohtauksen ja joidenkin syöpätyyppien riski. Lääkäri voi päättää, että Jyseleca ei sovi sinulle.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Jyseleca

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, etenkin jos käytät lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään (kuten siklosporiinia tai takrolimuusia).

On myös hyvin tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista:

- lääkkeet, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, sepelvaltimotaudin tai korkean verenpaineen hoitoon (kuten diltiatseemi tai karvediloli)
- fenofibraatti (käytetään korkean kolesterolin hoitoon).

Raskaus, ehkäisy ja imetys

Raskaus

Jyseleca-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, älä ota tätä lääkettä. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Ehkäisy

Vältä raskaaksi tulemistä Jyseleca-hoidon aikana. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisyä Jyseleca-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Jyseleca-annoksen ottamisen jälkeen. Jos tulet raskaaksi Jyseleca-hoidon aikana, lopeta heti tablettien ottaminen ja kerro asiasta lääkärille.

Imetys

Älä imetä Jyseleca-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö vaikuttava aine ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jyseleca voi aiheuttaa heitehuimausta. Jos sinua huimaa Jyseleca-valmisteen käytön aikana, älä aja äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita.

Jyseleca sisältää laktoosia

Yksi Jyseleca 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 76 mg laktoosia, ja yksi Jyseleca 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152 mg laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Jyseleca-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelut annos on yksi 200 mg:n tai 100 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Jos olet vähintään 65-vuotias ja sinulla on nivelreuma ja tai jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri saattaa suositella annokseksi yhtä 100 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa. Jyseleca-valmistetta ei suositella sinulle, jos sinulla on haavainen koliitti ja olet yli 75-vuotias. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on vakavia maksavaivoja, sillä siinä tapauksessa Jyseleca-valmistetta ei suositella sinulle.

Niele tabletti vesilasillisen kanssa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia ennen nielemistä, sillä se saattaa vaikuttaa elimistöön pääsevän lääkkeen määrään. Jyseleca-valmisteen voi ottaa aterian yhteydessä tai aterioiden välissä. Älä niele kuivausainetta.

Ota Jyseleca aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tablettien oton.

Lääkäri saattaa keskeyttää hoidon tilapäisesti tai pysyvästi, jos veren valko- tai punasolujen määrä on verikokeiden mukaan pieni.

Jos otat enemmän Jyseleca-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa Jyseleca-valmistetta

- Jos unohtat annoksen, ota se heti kun muistat.
- Jos annos unohtuu kokonaiseksi vuorokaudeksi (24 tuntia), jätä unohtunut annos väliin ja ota vain yksi annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Jyseleca-valmisteen oton

Jos lopetat Jyseleca-valmisteen oton, kerro siitä heti lääkärillesi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Ota yhteys lääkäriin tai hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on vakavan infektion merkkejä, kuten

- kuumetta ja virtsatieinfektion oireita (tavallista tiheämpi virtsaamistarve, virtsaamiskivut tai -epämukavuus tai selkäkipu). Virtsatieinfektiot ovat yleisiä (saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla kymmenestä), ja jotkin niistä voivat olla vakavia.
- keuhkoinfektio (keuhkokuume): oireita voivat olla jatkuva yskä, kuume, hengenahdistus ja väsymys. Tämä on melko harvinainen haittavaikutus (saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta).
- vyöruusu (herpes zoster): oireena voi olla kivulias rakkulainen ihottuma. Tämä on melko harvinainen haittavaikutus (saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta).
- Sepsis ("verenmyrkytys"): melko harvinainen (saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset

(saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- kurkku- ja nenäinfektiot
- heitehuimaus
- pahoinvointi.

Verikokeista voidaan todeta

- veren valkosolujen (lymfosyyttien) vähäinen määrä.

Melko harvinaiset

(saattaa ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta)

Verikokeista voidaan todeta

- veren valkosolujen (neutrofiilien) vähäinen määrä
- kreatiinifosfokinaasi-nimisen lihasentsyymin pitoisuuden suureneminen
- veren rasva-arvojen (kolesterolin) suureneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Jyseleca-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että purkin suun päällä oleva sinetti on rikki tai se puuttuu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jyseleca sisältää

- Vaikuttava aine on filgotinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 tai 200 mg filgotinibia (filgotinibimaleaattina).
- Muut aineet ovat
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu tärkkelys, kolloidinen piidioksidi, fumaarihappo, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Jyseleca 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat beigejä, kooltaan 12 mm × 7 mm, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”G” ja toisella puolella merkintä ”100”.

Jyseleca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat beigejä, kooltaan 17 mm × 8 mm, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”G” ja toisella puolella merkintä ”200”.

Jyseleca 100 mg ja 200 mg ovat saatavilla 30 tabletin purkeissa ja pakkauksissa, joissa on 3 purkkia ja jokaisessa purkissa 30 tablettia. Kussakin purkissa on silikageelikuivausainetta, joka on jätettävä purkkiin suojaamaan tabletteja. Silikageelikuivausaine on erillisessä annospussissa tai säiliössä, eikä sitä saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Galapagos Biotech Limited
Tel: 0800 072 7878

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

QR-koodi lisätään

www.jyseleca.eu