

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete

Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži filgotinibmaleat u količini koja odgovara 100 mg filgotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 76 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži filgotinibmaleat u količini koja odgovara 200 mg filgotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 200 mg sadrži 152 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta u obliku kapsule, bež boje, dimenzija 12 × 7 mm, s utisnutom oznakom „G“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta u obliku kapsule, bež boje, dimenzija 17 × 8 mm, s utisnutom oznakom „G“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lijek Jyseleca indiciran je za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu postigli adekvatan odgovor ili ne podnose jedan ili više antireumatskih lijekova koji

mijenjaju tijekom bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD). Jyseleca se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX).

Ulcerozni kolitis

Lijek Jyseleca indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu postigli adekvatan odgovor, u kojih se odgovor izgubio ili ne podnose konvencionalnu terapiju ili biološke lijekove.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje filgotinibom treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju reumatoidnog artritisa ili ulceroznog kolitisa.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza filgotiniba za odrasle bolesnike iznosi 200 mg jednom dnevno.

U odraslih bolesnika s povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE), značajnih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE) i malignih bolesti (vidjeti dio 4.4), preporučena doza iznosi 100 mg jednom dnevno, a ako bolest nije dovoljno dobro kontrolirana, doza se može pojačati na 200 mg jednom dnevno. Pri dugotrajnom liječenju potrebno je primjenjivati najnižu učinkovitu dozu.

Ulcerozni kolitis

Uvodno liječenje

Preporučena doza za uvodno liječenje iznosi 200 mg jednom dnevno.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji tijekom početnih 10 tjedana liječenja ne pokažu odgovarajuću korist od liječenja, dodatnih 12 tjedana uvodnog liječenja filgotinibom u dozi od 200 mg jednom dnevno može dovesti do dodatnog ublažavanja simptoma (vidjeti dio 5.1). Bolesnici koji ne pokažu nikakvu korist od liječenja nakon 22 tjedna liječenja trebaju prekinuti uzimanje filgotiniba.

Terapija održavanja

Preporučena doza za terapiju održavanja iznosi 200 mg jednom dnevno.

U odraslih bolesnika s povećanim rizikom od VTE-a, MACE-a i malignih bolesti (vidjeti dio 4.4), preporučena doza za terapiju održavanja iznosi 100 mg jednom dnevno. U slučaju razbuktavanja bolesti, doza se može pojačati na 200 mg jednom dnevno. Pri dugotrajnom liječenju potrebno je primjenjivati najnižu učinkovitu dozu.

Laboratorijsko praćenje i početak ili privremeni prekid primjene doze

Smjernice za laboratorijsko praćenje, kao i početak ili privremeni prekid primjene doze, nalaze se u tablici 1. Ako se u bolesnika javi ozbiljna infekcija liječenje treba privremeno prekinuti dok infekcija ne bude pod kontrolom (vidjeti dio 4.4).

Tablica 1: Smjernice za laboratorijske pretrage i praćenje

Laboratorijska pretraga	Postupak	Smjernice za praćenje
Apsolutni broj neutrofila	Liječenje se ne smije započeti ili ga treba privremeno prekinuti ako je apsolutni broj neutrofila $< 1 \times 10^9$ stanica/l. Liječenje se može nastaviti kada se apsolutni broj neutrofila vrati iznad te vrijednosti.	Prije početka liječenja, a zatim u skladu s rutinskim praćenjem bolesnika
Apsolutni broj limfocita	Liječenje se ne smije započeti ili ga treba privremeno prekinuti ako je apsolutni broj limfocita $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l. Liječenje se može nastaviti kada se apsolutni broj limfocita vrati iznad te vrijednosti.	
Hemoglobin (Hb)	Liječenje se ne smije započeti ili ga treba privremeno prekinuti ako je Hb < 8 g/dl. Liječenje se može nastaviti kada se Hb vrati iznad te vrijednosti.	
Parametri lipida	Bolesnike treba zbrinjavati u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju	12 tjedana nakon početka liječenja, a zatim u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju

Posebne populacije

Starije osobe

Reumatoidni artritis

U bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 65 i više godina, preporučena doza iznosi 100 mg jednom dnevno, a ako bolest nije dovoljno dobro kontrolirana, doza se može pojačati na 200 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4). Pri dugotrajnom liječenju potrebno je primjenjivati najnižu učinkovitu dozu.

Ulcerozni kolitis

U bolesnika s ulceroznim kolitisom u dobi od 65 i više godina, preporučena doza iznosi 200 mg jednom dnevno za uvodno liječenje i 100 mg jednom dnevno za terapiju održavanja (vidjeti dio 4.4). U slučaju razbuktavanja bolesti, doza se može pojačati na 200 mg jednom dnevno. Pri dugotrajnom liječenju potrebno je primjenjivati najnižu učinkovitu dozu. Filgotinib se ne preporučuje u bolesnika u dobi od 75 i više godina jer nema podataka za ovu populaciju.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $[\text{CrCl}] \geq 60$ ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl od 15 do < 60 ml/min) preporučuje se doza od 100 mg filgotiniba jednom dnevno. Filgotinib nije ispitivan u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (CrCl < 15 ml/min) i stoga se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Filgotinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) i stoga se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost filgotiniba u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Jyseleca se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Nije ispitano smiju li se tablete lomiti, drobiti ili žvakati te se stoga preporučuje da se progutaju cijele.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TBC) ili aktivne ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Filgotinib treba primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije:

- u bolesnika u dobi od 65 i više godina
- u bolesnika s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (kao što su bolesnici koji su dugotrajni pušači ili su prije bili dugotrajni pušači)
- u bolesnika s čimbenicima rizika za malignu bolest (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi).

Imunosupresivni lijekovi

Ne preporučuje se kombinacija filgotiniba s drugim potentnim imunosupresivima kao što su ciklosporin, takrolimus, biološkim lijekovima ili drugim inhibitorima Janus kinaze (JAK), jer nije moguće isključiti rizik od aditivne imunosupresije.

Infekcije

U bolesnika koji su primali filgotinib prijavljene su infekcije, uključujući i ozbiljne infekcije. Najčešća ozbiljna infekcija prijavljena tijekom primjene filgotiniba bila je pneumonija (vidjeti dio 4.8). Od oportunističkih infekcija, tijekom primjene filgotiniba prijavljene su TBC, kandidijaza jednjaka i kriptokokoza.

Potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja prije početka primjene filgotiniba u bolesnika:

- s kroničnom ili rekurentnom infekcijom
- koji su bili izloženi TBC-u
- s ozbiljnom ili oportunističkom infekcijom u anamnezi
- koji su boravili ili putovali u područja s endemskim TBC-om ili endemskim mikoza; ili
- s osnovnim bolestima zbog kojih mogu biti podložni infekcijama.

Bolesnike tijekom i nakon liječenja filgotinibom treba pažljivo pratiti radi pojave znakova i simptoma infekcija. Ako dođe do pojave infekcije tijekom liječenja filgotinibom, bolesnika treba pažljivo pratiti, a liječenje filgotinibom treba privremeno prekinuti ako bolesnik ne reagira na standardnu antimikrobnu terapiju. Liječenje filgotinibom može se ponovno nastaviti nakon što se infekcija stavi pod kontrolu.

S obzirom na općenito veću incidenciju infekcija u starijih osoba i u populaciji sa šećernom bolešću, pri liječenju starijih bolesnika i bolesnika s dijabetesom potreban je oprez. U bolesnika u dobi od 65 i više godina, filgotinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije (vidjeti dio 4.2).

Tuberkuloza

Prije početka primjene filgotiniba bolesnike treba testirati na TBC. Filgotinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnim TBC-om (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s latentnim TBC-om treba započeti standardnu antimikobakterijsku terapiju prije početka primjene filgotiniba.

Bolesnike treba pratiti zbog pojave znakova i simptoma TBC-a, uključujući bolesnike u kojih je test na latentni TBC bio negativan prije započinjanja liječenja.

Reaktivacija virusa

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su slučajevi reaktivacije virusa, uključujući slučajeve reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster) (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa činilo se da je rizik od herpes zostera viši u bolesnika, bolesnika azijskog podrijetla, bolesnika u dobi ≥ 50 godina, bolesnika koji su već imali herpes zoster, bolesnika s kroničnom plućnom bolešću u anamnezi i bolesnika liječenih filgotinibom u dozi od 200 mg jednom dnevno. Ako se u bolesnika javi herpes zoster, liječenje filgotinibom treba privremeno prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Testiranje na virusni hepatitis i praćenje njegove reaktivacije treba se provoditi u skladu s kliničkim smjernicama prije početka i tijekom liječenja filgotinibom. Bolesnici koji su bili pozitivni na antitijela na hepatitis C i virusnu RNA hepatitisa C bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Bolesnici koji su bili pozitivni na površinski antigen hepatitisa B ili virusnu DNA hepatitisa B bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja.

Maligne bolesti

Limfom i druge maligne bolesti prijavljene su u bolesnika koji su primali inhibitore JAK-a, uključujući filgotinib. U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (također inhibitor JAK-a) provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, uz primjenu tofacitiniba opažena je veća stopa malignih bolesti, osobito raka pluća, limfoma i nemelanomskog karcinoma kože, nego uz primjenu inhibitora čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor*, TNF).

U bolesnika u dobi od 65 i više godina, bolesnika koji su dugotrajni pušači ili su prije bili dugotrajni pušači ili u bolesnika s drugim čimbenicima rizika za malignu bolest (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi), filgotinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

Nemelanomski karcinom kože

U bolesnika liječenih filgotinibom prijavljeni su nemelanomski karcinomi kože. Preporučuju se redoviti dermatološki pregledi u svih bolesnika, a osobito u onih s povećanim rizikom od karcinoma kože.

Hematološke abnormalnosti

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa apsolutni broj neutrofila od $< 1 \times 10^9$ stanica/l (vidjeti dio 4.8) i apsolutni broj limfocita od $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l zabilježen je u ≤ 1 % bolesnika, dok je u kliničkim ispitivanjima ulceroznog kolitisa zabilježen u < 3 % bolesnika. Liječenje se ne smije započeti ili ga treba privremeno prekinuti u bolesnika u kojih je tijekom rutinskog praćenja opažen apsolutni broj neutrofila $< 1 \times 10^9$ stanica/l, apsolutni broj limfocita $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l ili hemoglobin < 8 g/dl (vidjeti dio 4.2).

Cjepiva

Ne preporučuje se primjena živih cjepiva tijekom ili neposredno prije liječenja filgotinibom. Preporučuje se provođenje cijepjenja, uključujući i profilaktičko cijepjenje protiv herpes zostera, u skladu s aktualnim smjernicama za imunizaciju prije početka liječenja filgotinibom.

Lipidi

Liječenje filgotinibom bilo je povezano s povećanjima parametara lipida ovisnima o dozi, uključujući razine ukupnog kolesterola i lipoproteina visoke gustoće (HDL), dok su razine lipoproteina niske gustoće (LDL) bile blago povećane (vidjeti dio 4.8). LDL kolesterol vratio se na razine prije liječenja u većine bolesnika koji su započeli terapiju statinima dok su primali filgotinib. Nisu utvrđeni učinci povećanja ovih parametara lipida na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (vidjeti dio 4.2 za smjernice za praćenje).

Značajni kardiovaskularni štetni događaji (MACE)

U bolesnika koji su primali filgotinib zabilježeni su značajni kardiovaskularni štetni događaji (MACE). U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (također inhibitor JAK-a) provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom rizika za kardiovaskularne bolesti, uz primjenu tofacitiniba zabilježena je veća stopa značajnih kardiovaskularnih štetnih događaja (MACE), koji se definiraju kao smrt izazvana kardiovaskularnim događajem, nesmrtonosan infarkt miokarda (IM) i nesmrtonosan moždani udar, u usporedbi s inhibitorima TNF-a.

Stoga se u bolesnika u dobi od 65 i više godina, bolesnika koji su dugotrajni pušači ili su prije bili dugotrajni pušači i bolesnika s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili drugim čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti, filgotinib smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

Venska tromboembolija (VTE)

Slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) zabilježeni su u bolesnika koji su primali inhibitore JAK-a, uključujući filgotinib.

U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (također inhibitor JAK-a) provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom rizika za kardiovaskularnu bolest, uz primjenu tofacitiniba zabilježena je veća stopa VTE-a ovisna o dozi, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), nego uz primjenu inhibitora TNF-a.

U bolesnika sa čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest ili čimbenicima rizika za malignu bolest (vidjeti također dio 4.4 pod naslovom „Značajni kardiovaskularni štetni događaji (MACE)“ i „Maligne bolesti“), filgotinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

U bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za VTE koji nisu čimbenici rizika za kardiovaskularnu bolest ili za malignu bolest, filgotinib treba primjenjivati s oprezom. Čimbenici rizika za VTE koji nisu čimbenici rizika za kardiovaskularnu bolest ili za malignu bolest uključuju VTE u prošlosti, bolesnike koji se podvrgavaju velikom kirurškom zahvatu, imobilizaciju, primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili nadomjesne hormonske terapije i nasljedni poremećaj koagulacije.

Tijekom liječenja filgotinibom bolesnike je potrebno periodički ponovno procjenjivati kako bi se ustanovile promjene u riziku za VTE.

Bolesnike sa znakovima i simptomima VTE-a treba odmah procijeniti, a u bolesnika u kojih se sumnja na VTE primjenu filgotiniba treba prekinuti bez obzira na dozu.

Primjena u bolesnika u dobi od 65 i više godina

Na temelju opažanja iz velikog randomiziranog ispitivanja tofacitiniba (također inhibitor JAK-a), s obzirom na povećani rizik od MACE-a, malignih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti svih uzroka u

bolesnika u dobi od 65 i više godina, filgotinib se u ovih bolesnika smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

Sadržaj laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na filgotinib

Filgotinib se prvenstveno metabolizira putem karboksilesteraze 2 (CES2), koju *in vitro* mogu inhibirati lijekovi kao što su fenofibrat, karvedilol, diltiazem ili simvastatin. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Učinak filgotiniba na druge lijekove

Filgotinib nije klinički značajan inhibitor ni induktor većine enzima ili prijenosnika koji su obično uključeni u interakcije, kao što su enzimi citokroma P450 (CYP) i UDP-glukuronoziltransferaze (UGT).

In vitro ispitivanja ne omogućavaju donošenje konačnih zaključaka o potencijalu filgotiniba za indukciju CYP2B6. Nije moguće isključiti indukciju *in vivo*.

In vitro ispitivanja ne omogućavaju donošenje konačnih zaključaka o potencijalu filgotiniba za indukciju ili inhibiciju CYP1A2. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija sa supstratima CYP1A2 i stoga nije poznat mogući *in vivo* učinak filgotiniba za istodobnu indukciju i inhibiciju CYP1A2. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni supstrata CYP1A2 uskog terapijskog indeksa s filgotinibom.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju nije zabilježen učinak na farmakokinetiku kombiniranih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela pri istodobnoj primjeni s filgotinibom te prema tome nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i najmanje tjedan dana nakon liječenja filgotinibom.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgotiniba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama, filgotinib može naštetiti fetusu i stoga je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgotinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenju novorođenčad/dojenčad. Stoga se Jyseleca ne smije primjenjivati za vrijeme dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama primijećeni su smanjena plodnost, poremećaji spermatogeneze i histopatološki učinci na reproduktivne organe mužjaka (vidjeti dio 5.3). Podaci iz dva posebna klinička ispitivanja faze 2 (MANTA i MANTA RAY, n = 240) u kojima se procjenjivala sigurnost primjene za testise u muškaraca s bolestima upalnog artritisa i upalnim bolestima crijeva, nisu pokazali razliku između ispitivanih skupina u pogledu udjela bolesnika sa zabilježenim smanjenjem vrijednosti parametara sperme od 50 % ili više u 13. tjednu (skupna mjera primarnog ishoda: filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) i 26. tjednu u odnosu na početne vrijednosti. Nadalje, podaci nisu pokazali nikakve značajne promjene u razinama spolnih hormona ili promjenu od početnih vrijednosti u parametrima sperme u ispitivanim skupinama. Ukupno gledano, navedeni klinički podaci nisu upućivali na učinke na funkciju testisa povezane s primjenom filgotiniba.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje utjecaja na plodnost u ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Filgotinib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba obavijestiti da je tijekom primjene lijeka Jyseleca prijavljena omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis

Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina (3,5 %), infekcija gornjih dišnih puteva (3,3 %), infekcija mokraćnog sustava (1,7 %), omaglica (1,2 %) i limfopenija (1,0 %).

Ulcerozni kolitis

Općenito, ukupni sigurnosni profil zabilježen u bolesnika s ulceroznim kolitisom liječenih filgotinibom uglavnom je bio u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim u bolesnika s reumatoidnim artilisom.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave temelje se na kliničkim ispitivanjima (tablica 2). Nuspojave u nastavku navedene su prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 2: Nuspojave

Učestalost ^a	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
često	infekcija mokraćnog sustava infekcija gornjih dišnih puteva
manje često	herpes zoster pneumonija sepsa
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
često	limfopenija
manje često	neutropenija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
manje često	hiperkolesterolemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
često	mučnina
<i>Pretrage</i>	
manje često	porast kreatin fosfokinaze u krvi

a Učestalost na temelju objedinjenih podataka iz placebo kontroliranog razdoblja prije primjene lijekova za hitno ublažavanje simptoma (12. tjedan) iz ispitivanja FINCH 1 i 2 te DARWIN 1 i 2 za bolesnike s reumatoidnim artritisom koji su primali filgotinib od 200 mg. Učestalosti zabilježene u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali filgotinib u dozi od 200 mg u ispitivanju SELECTION, uglavnom su bile u skladu s onima prijavljenim u ispitivanjima reumatoidnog artritisa.

Promjene laboratorijskih parametara

Kreatinin

Tijekom liječenja filgotinibom došlo je do porasta kreatinina u serumu. U 24. tjednu u ispitivanjima faze 3 (FINCH 1, 2 i 3) srednja vrijednost (SD) porasta kreatinina u serumu u odnosu na početne vrijednosti iznosila je 0,07 (0,12) i 0,04 (0,11) mg/dl za filgotinib od 200 mg odnosno filgotinib od 100 mg. Srednje vrijednosti kreatinina kretale su se unutar normalnog raspona.

Lipidi

Liječenje filgotinibom bilo je povezano s povećanjima razina ukupnog kolesterola i HDL-a ovisnima o dozi, dok su razine LDL-a bile blago povećane. Omjer LDL/HDL u pravilu je ostao nepromijenjen. Promjene lipida zabilježene su u prvih 12 tjedana liječenja filgotinibom, nakon čega su ostale stabilne.

Fosfati u serumu

Tijekom liječenja filgotinibom zabilježeno je uglavnom blago, prolazno ili povremeno sniženje razine fosfata u serumu ovisno o dozi, koje se razriješilo bez prekida liječenja. U 24. tjednu ispitivanja faze 3 (FINCH 1, 2 i 3) zabilježene su vrijednosti fosfata u serumu niže od 2,2 mg/dl (donja granica normale) u 5,3 % i 3,8 % ispitanika koji su primali filgotinib u dozi od 200 mg odnosno 100 mg; nisu bile zabilježene vrijednosti niže od 1,0 mg/dl.

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 uz istodobnu primjenu DMARD-ova (FINCH 1 i FINCH 2) tijekom 12 tjedana, razine fosfata u serumu niže od 2,2 mg/dl zabilježene su u 1,6 % ispitanika u skupini koja je primala placebo, 3,1 % u skupini koja je primala filgotinib u dozi od 200 mg i 2,4 % u skupini koja je primala filgotinib u dozi od 100 mg.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Reumatoidni artritis

U placebom kontroliranim ispitivanjima uz istodobnu primjenu DMARD-ova (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 i DARWIN 2) učestalost infekcije tijekom 12 tjedana u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg iznosila je 18,1 % u odnosu na 13,3 % u skupini koja je primala placebo. U ispitivanju kontroliranom MTX-om pod nazivom FINCH 3 učestalost infekcije tijekom 24 tjedna u skupini koja je primala monoterapiju filgotinibom od 200 mg bila je 25,2 %, a u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg i MTX bila je 23,1 %, u odnosu na 24,5 % u skupini koja je primala MTX. U svih sedam kliničkih ispitivanja faze 2 i 3 (2267 bolesnika), u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg ukupna stopa incidencije prilagođena za izloženost (engl. *exposure-adjusted incidence rate*, EAIR) za infekcije iznosila je 26,5 na 100 bolesnik-godina izloženosti.

U placebom kontroliranim ispitivanjima uz istodobnu primjenu DMARD-ova, učestalost ozbiljne infekcije tijekom 12 tjedana u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg iznosila je 1,0 % u odnosu na 0,6 % u skupini koja je primala placebo. U ispitivanju kontroliranom MTX-om pod nazivom FINCH 3 učestalost ozbiljne infekcije tijekom 24 tjedna u skupini koja je primala monoterapiju filgotinibom od 200 mg bila je 1,4 %, a u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg i MTX bila je 1,0 %, u odnosu na 1,0 % u skupini koja je primala MTX. U svih sedam kliničkih ispitivanja faze 2 i 3 (2267 bolesnika), u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg ukupna stopa incidencije prilagođena za izloženost iznosila je za ozbiljne infekcije 1,7 na 100 bolesnik-godina izloženosti. Najčešća ozbiljna infekcija bila je pneumonija. Za ozbiljne infekcije stopa incidencije prilagođena za izloženost bila je stabilna tijekom dugoročne izloženosti.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa zabilježena je veća incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

U placebom kontroliranim ispitivanjima uz istodobnu primjenu DMARD-ova, učestalost nuspojava infekcije tijekom 12 tjedana u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg u odnosu na placebo iznosila je: za infekciju gornjih dišnih puteva (3,3 % naspram 1,8 %), za infekciju mokraćnog sustava (1,7 % naspram 0,9 %), za pneumoniju (0,6 % naspram 0,4 %) i za herpes zoster (0,1 % naspram 0,3 %). Većina događaja herpes zostera zahvaćala je jedan dermatom i nije bila ozbiljna. Ukupna stopa incidencije prilagođena za izloženost za herpes zoster u svih sedam kliničkih ispitivanja faze 2 i 3 (ukupno 2267 i 1647 bolesnika koji su primali 200 mg odnosno 100 mg) iznosila je 1,6 na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala 200 mg i 1,1 na 100 bolesnik-godina izloženosti u skupini koja je primala 100 mg.

Ulcerozni kolitis

U kliničkim ispitivanjima ulceroznog kolitisa, vrste ozbiljnih infekcija uglavnom su bile slične onima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa u skupinama bolesnika liječenih monoterapijom filgotiniba.

U dva placebom kontrolirana ispitivanja uvodnog liječenja, učestalost ozbiljnih infekcija bila je 0,6 % u skupini koja je primala filgotinib u dozi od 200 mg, 1,1 % u skupini koja je primala filgotinib u dozi od 100 mg i 1,1 % u skupini koja je primala placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju terapije održavanja, učestalost ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala filgotinib u dozi od 200 mg bila je 1 % u usporedbi s 0 % u odgovarajućoj skupini koja je primala placebo. U ispitivanju terapije održavanja filgotinibom, učestalost ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala dozu od 100 mg bila je 1,7 % u usporedbi s 2,2 % u odgovarajućoj skupini koja je primala placebo.

Oportunističke infekcije (izuzev TBC-a)

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa uz istodobnu primjenu DMARD-ova nisu zabilježene oportunističke infekcije tijekom 12 tjedana ni u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg ni u skupini koja je primala placebo. U ispitivanju kontroliranom MTX-om pod

nazivom FINCH 3 učestalost oportunističkih infekcija tijekom 24 tjedna iznosila je 0 u skupini koja je primala monoterapiju filgotinibom od 200 mg; 0,2 % u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg i MTX te 0 u skupini koja je primala samo MTX. U svih sedam kliničkih ispitivanja reumatoidnog artritisa faze 2 i 3 (2267 bolesnika), ukupna stopa incidencije prilagođena za izloženost za oportunističke infekcije u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg iznosila je 0,1 na 100 bolesnik-godina izloženosti.

Mučnina

Mučnina je uglavnom bila prolazna i zabilježena je tijekom prva 24 tjedna liječenja filgotinibom.

Kreatin fosfokinaza

Porast kreatin fosfokinaze (CPK) ovisan o dozi zabilježen je u prvih 12 tjedana liječenja filgotinibom, nakon čega su razine bile stabilne. U 24. tjednu u ispitivanjima faze 3 (FINCH 1, 2 i 3) srednja vrijednost (SD) porasta CPK-a u odnosu na početne vrijednosti iznosila je -16 (449) U/l za placebo, 61 (260) U/l za filgotinib od 200 mg i 33 (80) U/l za filgotinib od 100 mg.

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 uz istodobnu primjenu DMARD-ova (FINCH 1 i FINCH 2) tijekom 12 tjedana zabilježen je porast CPK-a na $> 5 \times$ gornje granice normale (GGN) u 0,5 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, u 0,3 % bolesnika u skupini koja je primala filgotinib od 200 mg te 0,3 % bolesnika u skupini koja je primala filgotinib od 100 mg. Većina slučajeva porasta na $> 5 \times$ GGN nije zahtijevala prekid liječenja.

Iskustva iz dugoročnih produžetaka ispitivanja

Reumatoidni artritis

U dugoročnom produžetku ispitivanja DARWIN 3, od bolesnika uključenih u ispitivanje DARWIN 1 (N = 497) 238 ih je primalo filgotinib od 200 mg jednom dnevno s medijanom trajanja od 4,4 godine, a od bolesnika uključenih u ispitivanje DARWIN 2 (N = 242) 234 ih je primalo filgotinib od 200 mg jednom dnevno s medijanom trajanja od 4,4 godine. U dugoročnom produžetku ispitivanja FINCH 4, 1530 bolesnika primalo je filgotinib od 200 mg jednom dnevno, a 1199 bolesnika primalo je filgotinib od 100 mg jednom dnevno s medijanom trajanja od 1,5 godina. Sigurnosni profil filgotiniba bio je sličan onome iz ispitivanja faze 2 i 3.

Ulcerozni kolitis

U dugoročnom produžetku ispitivanja (SELECTION LTE) provedenom u bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju SELECTION, bolesnici su primali filgotinib od 200 mg (N = 871), filgotinib od 100 mg (N = 157) ili placebo (N = 133) s medijanom trajanja od 55, 36 odnosno 32 tjedna. Sigurnosni profil filgotiniba bio je sličan onome dobivenom tijekom uvodnog liječenja i terapije održavanja u ispitivanju SELECTION.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Filgotinib se primjenjivao u kliničkim ispitivanjima kao jednokratna doza i jednom dnevno u dozi do 450 mg bez pojave toksičnosti koja ograničava dozu. Nuspojave su bile usporedive s onima uočenim pri nižim dozama i nisu opažene nikakve specifične toksičnosti. Farmakokinetički podaci nakon primjene jednokratne doze filgotiniba od 100 mg u zdravih ispitanika pokazuju da se otprilike 50 % primijenjene doze eliminira unutar 24 sata od primjene doze, a 90 % doze eliminira se unutar 72 sata. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika radi znakova i simptoma nuspojave. Zbrinjavanje

predoziranja filgotinibom sastoji se od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika. Nije poznato može li se filgotinib ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA45

Mehanizam djelovanja

Filgotinib je kompetitivan adenozin-trifosfatu (ATP) i reverzibilni inhibitor skupine receptora JAK. JAK-ovi su unutarstanični enzimi koji prenose signale nastale kao rezultat interakcija citokinskih ili receptora čimbenika rasta na staničnoj membrani. JAK1 značajan je za posredovanje u upalnoj signalizaciji citokina, JAK2 za posredovanje u mijelopoezi i eritropoezi, dok JAK3 igra ključnu ulogu u imunološkoj homeostazi i limfopoezi. U signalnom putu JAK-ovi fosforiliraju i aktiviraju prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (STAT-ove) koji utječu na unutarstaničnu aktivnost, uključujući gensku ekspresiju. Filgotinib utječe na navedene signalne puteve sprječavanjem fosforilacije i aktivacije STAT-ova. U biokemijskim je testovima filgotinib preferencijalno inhibirao aktivnost JAK1 i testovi su pokazali da je selektivnost filgotiniba > 5 puta veća prema JAK1 u odnosu na JAK2, JAK3 i TYK2. U testovima na stanicama ljudskog podrijetla filgotinib je preferencijalno inhibirao signalizaciju posredovanu JAK1/JAK3 iza heterodimernih citokinskih receptora za interleukin (IL)-2, IL-4 i IL-15, IL-6 posredovan JAK1/2 i interferone tipa I posredovane JAK1/TYK2, s funkcionalnom selektivnošću u odnosu na citokinske receptore koji provode signalizaciju putem parova JAK2 ili JAK2/TYK2. GS-829845, primarni metabolit filgotiniba, bio je približno 10 puta manje aktivan nego filgotinib u *in vitro* testovima, dok je pokazivao slično preferencijalno inhibitorско djelovanje prema JAK1. U *in vivo* štakorskom modelu, ukupni farmakodinamički učinak bio je prvenstveno pokretan metabolitom.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija fosforilacije STAT1 inducirane IL-6

Primjena filgotiniba dovela je do inhibicije fosforilacije STAT1 inducirane IL-6 ovisne o dozi u punoj krvi zdravih ispitanika. Primjena filgotiniba nije utjecala na fosforilaciju STAT5 induciranu GM-CSF-om povezanim s JAK2.

Imunoglobulini

U ispitivanjima FINCH 1, 2 i 3 medijan i interkvartilni rasponi vrijednosti serumskih IgG, IgM i IgA bili su uglavnom unutar normalnih referentnih raspona tijekom 24 tjedna liječenja filgotinibom u bolesnika s reumatoidnim artritisom i tijekom 58 tjedana liječenja u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Hematološki učinci

U ispitivanjima FINCH 1, 2 i 3, u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenje filgotinibom bilo je povezano s malim, prolaznim porastom srednje vrijednosti apsolutnog broja limfocita koji se zadržao unutar normalnog referentnog raspona i postupno se vratio na početne razine ili blizu njih tijekom nastavka liječenja do 12. tjedna. U ispitivanjima FINCH 1, 2 i 3, medijan vrijednosti hemoglobina bio je stabilan unutar normalnog referentnog raspona tijekom 24 tjedna liječenja filgotinibom. Blago smanjenje medijana broja trombocita zabilježeno je unutar prva 4 tjedna liječenja filgotinibom, nakon čega je ostalo stabilno tijekom 24 tjedna. Medijan broja trombocita kretao se unutar normalnog raspona.

U ispitivanju SELECTION, u bolesnika s ulceroznim kolitisom medijan vrijednosti hemoglobina ostao je stabilan tijekom 58 tjedana liječenja filgotinibom.

C-reaktivni protein

Smanjenje razine C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu zabilježeno je već 2 tjedna nakon početka liječenja filgotinibom i održano je tijekom 24 tjedna liječenja u bolesnika s reumatoidnim artritisom i tijekom 58 tjedana liječenja u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost filgotiniba primjenjivanog jednom dnevno ocjenjivane su u tri ispitivanja faze 3 (FINCH 1, 2 i 3). To su bila randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična ispitivanja u bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog kolegija za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) / Europske lige za borbu protiv reumatizma (engl. *European League Against Rheumatism*, EULAR) iz 2010. godine.

FINCH 1 je bilo ispitivanje u trajanju od 52 tjedna provedeno u 1755 bolesnika s reumatoidnim artritisom koji nisu postigli adekvatan odgovor na MTX. Bolesnici su primali filgotinib od 200 mg jednom dnevno, filgotinib od 100 mg jednom dnevno, adalimumab svaka 2 tjedna ili placebo, a sve dodatno uz istodobnu stabilnu primjenu MTX-a. U 24. tjednu bolesnici koji su primali placebo ponovno su randomizirani da primaju filgotinib u dozi od 100 mg ili 200 mg jednom dnevno do 52. tjedna. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 u 12. tjednu.

FINCH 2 je bilo ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u 448 bolesnika s reumatoidnim artritisom koji nisu postigli adekvatan odgovor na bDMARD-ove. Bolesnici su primali filgotinib od 200 mg jednom dnevno, filgotinib od 100 mg jednom dnevno ili placebo, a sve to uz nastavak istodobne primjene stabilne doze konvencionalnih sintetskih DMARD-ova (csDMARD-ovi: MTX, hidroksiklorokin, sulfasalazin ili leflunomid). Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 u 12. tjednu.

FINCH 3 je bilo ispitivanje u trajanju od 52 tjedna u 1249 bolesnika s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni MTX-om. Bolesnici su primali filgotinib od 200 mg jednom dnevno plus MTX jednom tjedno, filgotinib od 100 mg jednom dnevno plus MTX jednom tjedno, filgotinib od 200 mg (monoterapija) jednom dnevno ili MTX (monoterapija) jednom tjedno. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 u 24. tjednu.

Klinički odgovor

Više stope odgovora u odnosu na placebo ili MTX zabilježene su u 2. tjednu za ACR20, a odgovori su se održali do 52. tjedna.

Liječenje filgotinibom od 200 mg dovelo je do poboljšanja svih pojedinačnih komponenti ACR-a u usporedbi s placebom ili MTX-om, uključujući broj bolnih i otečenih zglobova, opću procjenu bolesnika i liječnika, indeks onesposobljenosti prema upitniku za procjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), procjenu bolova i visokoosjetljiv CRP. U dva ispitivanja faze 3 (FINCH 1 i FINCH 2) provedena je usporedba (s placebom) uz primjenu MTX-a ili csDMARD-ova (vidjeti iznad).

Niska aktivnost bolesti i remisija

U svim ispitivanjima faze 3 značajno je veći udio bolesnika liječenih filgotinibom od 200 mg i MTX-om ili drugim csDMARD-ovima postigao nisku aktivnost bolesti i/ili remisiju (DAS28-CRP \leq 3,2 i DAS28-CRP $<$ 2,6) u 12. i 24. tjednu u odnosu na placebo ili MTX. Filgotinib od 200 mg nije bio inferioran u odnosu na adalimumab u 12. tjednu u pogledu vrijednosti DAS28-CRP \leq 3,2 u ispitivanju FINCH 1 (tablica 3).

Tablica 3: Klinički odgovor u 12., 24. i 52. tjednu u ispitivanjima FINCH 1, 2 i 3

Liječenje	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Bez prethodnog liječenja MTX-om			
	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
Tjedan											
ACR20 (postotak bolesnika)											
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 (postotak bolesnika)											
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 (postotak bolesnika)											
12.	26 ^{†††¶¶¶}	19 ^{†††}	14	7	22 ^{†††}	14 [†]	7	33 ^{†††}	27 ^{†††}	29 ^{†††}	13
24.	36 ^{†††¶}	30 ^{†††}	30	15	32 ^{†††}	20 ^{††}	8	44 ^{†††}	40 ^{†††}	40 ^{†††}	26
52.	44	38	39	–	–	–	–	48 ^{†††}	40 ^{††}	45 ^{†††}	30
DAS28-CRP ≤ 3,2 (postotak bolesnika)											
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 (postotak bolesnika)											
12.	34 ^{†††§§§¶¶¶}	24 ^{†††§§}	24	9	22 ^{†††}	25 ^{†††}	8	40 ^{†††}	32 ^{†††}	30 ^{†††}	17
24.	48 ^{***§§§¶¶¶}	35 ^{***§§§}	36	16	31 ^{†††}	26 ^{††}	12	54 ^{***}	43 ^{***}	42 ^{†††}	29
52.	54 [¶]	43	46	–	–	–	–	53 ^{†††}	43 ^{††}	46 ^{†††}	31
CDAI, promjena u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost)											
12.	-26,0 ^{†††}	-23,3 ^{†††}	-23,5	-20,3	-26,2 ^{†††}	-23,8 ^{†††}	-17,3	-27,8 ^{†††}	-26,1 ^{†††}	-27,5 ^{†††}	-22,7
24.	-30,6 ^{†††}	-28,6 ^{†††}	-28,4	-26,3	-30,9 ^{†††}	-27,8 ^{††}	-25,4	-31,3 ^{†††}	-30,0 ^{†††}	-31,3 ^{†††}	-28,2
52.	-32,9	-30,9	-31,6	–	–	–	–	-33,8 ^{†††}	-31,9 [†]	-33,6 ^{†††}	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: biološki DMARD; csDMARD: konvencionalni sintetski DMARD; DMARD: antireumatski lijek koji mijenja tijek bolesti; FIL: filgotinib; IR: bolesnik koji nije postigao adekvatan odgovor (engl. *inadequate responder*, IR); mono: monoterapija; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 u odnosu na placebo (u odnosu na MTX za FINCH 3) (statistički značajna razlika uz usklađivanje zbog višestrukosti).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 u odnosu na placebo (u odnosu na MTX za FINCH 3) (nominalna p-vrijednost).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 u odnosu na adalimumab za FINCH 1 (test neinferiornosti, statistički značajna razlika uz usklađivanje zbog višestrukosti) (analizirano samo za usporedbe parova za DAS28-CRP ≤ 3,2 i < 2,6).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 u odnosu na adalimumab za FINCH 1 (test neinferiornosti, nominalna p-vrijednost) (analizirano samo za usporedbe parova za DAS28-CRP ≤ 3,2 i < 2,6).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 u odnosu na adalimumab za FINCH 1 (test superiornosti, nominalna p-vrijednost) (analizirano samo za usporedbe parova za ACR20/50/70 i DAS28-CRP ≤ 3,2 i < 2,6).

Napomena: Usporedbe su provedene uz stabilnu istodobnu terapiju MTX-om (FINCH 1) ili csDMARD-ovima (FINCH 2).

Radiografski odgovor

Inhibicija progresije strukturnog oštećenja zglobova ocijenjena je pomoću ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) i njenih komponenti, bodovanja erozije i bodovanja suženja zglobnog prostora u 24. i 52. tjednu u ispitivanjima FINCH 1 i FINCH 3.

U bolesnika koji nisu postigli adekvatan odgovor na metotreksat, liječenje filgotinibom i MTX-om dovelo je do statistički značajne inhibicije progresije strukturnog oštećenja zglobova u odnosu na placebo i MTX

u 24. tjednu (tablica 4). Analize bodovanja erozije i suženja zglobnog prostora bile su u skladu s ukupnim rezultatima.

Tablica 4: Radiografski odgovor u 24. i 52. tjednu u ispitivanjima FINCH 1 i 3

Liječenje	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Bez prethodnog liječenja MTX-om			
	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
Tjedan								
Ukupan rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (mTSS), srednja vrijednost (SD) promjene u odnosu na početnu vrijednost								
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)
Udio bolesnika bez radiografske progresije^a								
24.	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52.	88 %	81 %	82 %	-	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: bolesnik koji nije postigao adekvatan odgovor; mono: monoterapija; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

a Stanje bez progresije definirano je kao promjena mTSS-a ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo (statistički značajna razlika uz usklađivanje zbog višestrukosti).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo (u odnosu na MTX za FINCH 3) (nominalna p-vrijednost).

Fizički funkcionalni odgovor i zdravstveni ishodi

Liječenje filgotinibom od 200 mg dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, što je izmjereno kao promjena rezultata HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti (tablica 5).

Tablica 5: Srednja vrijednost promjene rezultata HAQ-DI u 12., 24. i 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanjima FINCH 1, 2 i 3

Liječenje	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Bez prethodnog liječenja MTX-om			
	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
Tjedan											
Indeks onesposobljenosti prema upitniku za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ-DI)											
Početni rezultat	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12.	-0,69 ^{***}	-0,56 ^{***}	-0,61	-0,42	-0,55 ^{***}	-0,48 ^{***}	-0,23	-0,85 ^{†††}	-0,77 ^{†††}	-0,76 ^{†††}	-0,61
24.	-0,82 ^{†††}	-0,75 ^{†††}	-0,78	-0,62	-0,75 ^{†††}	-0,60 ^{††}	-0,42	-0,94 ^{***}	-0,90 ^{**}	-0,89 [†]	-0,79
52.	-0,93	-0,85	-0,85	-	-	-	-	-1,00 ^{†††}	-0,97	-0,95 [†]	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: biološki DMARD; csDMARD: konvencionalni sintetski DMARD; DMARD: antireumatski lijek koji mijenja tijek bolesti; FIL: filgotinib; IR: bolesnik koji nije postigao adekvatan odgovor (engl. *inadequate responder*, IR); mono: monoterapija; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo (statistički značajna razlika uz usklađivanje zbog višestrukosti).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo (u odnosu na MTX za FINCH 3) (nominalna p-vrijednost).

Zdravstveni ishodi ocjenjivani su pomoću Kratkog upitnika o zdravlju (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36). Bolesnici liječeni filgotinibom od 200 mg s MTX-om ili drugim csDMARD-om pokazali su veće

brojčano poboljšanje sažetog rezultata fizičke komponente upitnika SF-36, kao i rezultata Funkcionalne procjene terapije kronične bolesti - umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*, FACIT-F) u odnosu na početne vrijednosti u 12. i 24. tjednu u usporedbi s placebom plus MTX/csDMARD ili MTX.

Dugoročna djelotvornost

U dugoročnom otvorenom produžetku ispitivanja faze 2 (DARWIN 3) primijećeni su kontinuirani i dugotrajni odgovori, a u bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg u obliku monoterapije ili s MTX-om, odgovori ACR20/50/70 održani su i do 3 godine.

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost i sigurnost filgotiniba kada se uzima jednom dnevno ocijenjeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kombiniranom ispitivanju faze 2b/3 (SELECTION) u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat [engl. *Mayo Clinic Score*, MCS] od 6 do 12; endoskopski podrezultat ≥ 2 ; podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 ; podrezultat za učestalost stolice ≥ 1 ; i podrezultat opće procjene liječnika ≥ 2). Ispitivanje SELECTION sastojalo se od dva ispitivanja uvodnog liječenja (UC-1 i UC-2) nakon kojih je uslijedilo ispitivanje terapije održavanja (UC-3), s ukupnim trajanjem od 58 tjedana. Bolesnicima je bilo dopušteno uzimati stabilne doze istodobne terapije za ulcerozni kolitis, uključujući oralne aminosalicilate, oralne kortikosteroide (ekvivalentna doza prednizona do 30 mg na dan) i imunomodulatore (azatioprin, 6-MP ili metotreksat).

UC-1 bilo je ispitivanje uvodnog liječenja u trajanju od 11 tjedana provedeno u 659 bolesnika s ulceroznim kolitisom koji prethodno nisu liječeni biološkom terapijom i nisu postigli adekvatan odgovor, odgovor se izgubio ili nisu podnosili kortikosteroide ili imunomodulatore. Bolesnici su primali filgotinib od 200 mg jednom dnevno (N = 245), filgotinib od 100 mg jednom dnevno (N = 277) ili placebo (N = 137). Na početku, 56 % bolesnika imalo je endoskopski podrezultat 3; 24 % je primalo samo oralne kortikosteroide, 23 % samo imunomodulatore, 7 % kortikosteroide i imunomodulatore, a 47 % ni kortikosteroide ni imunomodulatore.

UC-2 bilo je ispitivanje uvodnog liječenja u trajanju od 11 tjedana provedeno u 689 bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su prethodno liječeni biološkom terapijom i nisu postigli adekvatan odgovor, odgovor se izgubio ili nisu podnosili blokator faktora tumorske nekroze (TNF) ili vedolizumab. Bolesnici su primali filgotinib od 200 mg jednom dnevno (N = 262), filgotinib od 100 mg jednom dnevno (N = 285) ili placebo (N = 142). Na početku, 78 % bolesnika imalo je endoskopski podrezultat 3; u 85 % nije bilo odgovora na najmanje 1 prethodni blokator TNF-a, u 52 % na vedolizumab, a u 43 % nije bilo odgovora na najmanje 1 blokator TNF-a i vedolizumab; 36 % je primalo samo oralne kortikosteroide, 13 % samo imunomodulatore, 10 % kortikosteroide i imunomodulatore, a 41 % ni kortikosteroide ni imunomodulatore.

Primarna mjera ishoda u ispitivanjima UC-1 i UC-2 bila je udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u 10. tjednu. Klinička remisija definirana je kao Mayo endoskopski podrezultat 0 ili 1 (endoskopski podrezultat 0, definiran kao normalna ili neaktivna bolest i podrezultat 1, definiran kao prisutnost eritema, smanjeni vaskularni uzorak i bez vulnerabilnosti), podrezultat za rektalno krvarenje 0 (bez rektalnog krvarenja) i podrezultat za učestalost stolice bar za jedan bod manji u odnosu na početnu vrijednost do postizanja 0 ili 1. Ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile su remisija prema Mayo rezultatu, endoskopska remisija i histološka remisija u 10. tjednu.

UC-3 bilo je ispitivanje terapije održavanja u trajanju od 47 tjedana, provedeno u 558 bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su uz filgotinib u 10. tjednu postigli klinički odgovor ili remisiju u ispitivanju UC-1 (N = 320) ili UC-2 (N = 238). Klinički odgovor definiran je kao smanjenje Mayo rezultata ≥ 3 boda i ≥ 30 % smanjenja u odnosu na početak, popraćeno smanjenjem podrezultata za rektalno krvarenje ≥ 1 boda ili apsolutnim podrezultatom za rektalno krvarenje od 0 ili 1. Bolesnici su ponovno randomizirani u 11. tjednu da bi do 58. tjedna primali filgotinib ili placebo u dozi iz uvodnog liječenja. Kao i u ispitivanjima UC-1 i UC-2, bolesnicima je bilo dopuštena stabilna doza oralnih aminosalicilata ili imunomodulatora; međutim, nakon uključivanja u ovo ispitivanje bilo je potrebno postupno smanjivati dozu

kortikosteroida tijekom 3 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u 58. tjednu. Ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile su remisija prema Mayo rezultatu, održana klinička remisija, 6-mjesečna klinička remisija bez upotrebe kortikosteroida, endoskopska remisija i histološka remisija u 58. tjednu.

Klinički ishodi

U ispitivanjima UC-1 i UC-2 udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u 10. tjednu bio je značajno veći u skupini bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg nego u onoj koja je primala placebo (tablica 6). Udio bolesnika koji prethodno nisu liječeni biološkim lijekovima (UC-1), a koji su postigli remisiju prema Mayo rezultatu, endoskopsku remisiju i histološku remisiju u 10. tjednu, bio je značajno veći u skupini bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg nego u onoj koja je primala placebo (tablica 6).

U 10. tjednu, djelotvornost u skupini koja je primala filgotinib od 100 mg nije bila statistički značajna u odnosu na skupinu koja je primala placebo ni u ispitivanju UC-1 ni u ispitivanju UC-2.

Tablica 6: Udio bolesnika koji su ostvarili ishode djelotvornosti u 10. tjednu u ispitivanjima uvodnog liječenja UC-1 i UC-2

Mjera ishoda n (%)	UC-1 Bez prethodne biološke terapije N = 659			UC-2 Prethodna biološka terapija ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Razlika u liječenju i 95 %- tni CI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Razlika u liječenju i 95 %- tni CI
Klinička remisija^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %, 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %, 12,8 %) p = 0,0103
Neuspjeh i TNF-a i vedolizumaba ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
Remisija, Mayo rezultat^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 %)
Endoskopska remisija^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %, 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5 %, 5,1 %)
Histološka remisija^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %, 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %, 18,6 %)

CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); FIL: filgotinib

a Prethodna biološka terapija = bolesnici koji su prethodno pokazali neadekvatan odgovor ili gubitak odgovora na blokator TNF-a ili vedolizumab ili ih nisu podnosili.

b Primarna mjera ishoda. Klinička remisija bila je definirana kao Mayo endoskopski podrezultat 0 ili 1 (endoskopski podrezultat 0, definiran kao normalna ili neaktivna bolest i podrezultat 1, definiran kao prisutnost eritema, smanjeni vaskularni uzorak i bez vulnerabilnosti), podrezultat za rektalno krvarenje 0 (bez rektalnog krvarenja) te podrezultat učestalosti stolice bar za jedan bod manji u odnosu na početnu vrijednost do postizanja 0 ili 1.

c Analiza podskupina na temelju bolesnika s prethodnim neuspjehom liječenja i blokatorom TNF-a i vedolizumabom.

d Remisija prema Mayo rezultatu bila je definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1.

e Endoskopska remisija bila je definirana kao Mayo endoskopski podrezultat 0.

f Histološka remisija procijenjena je na temelju Geboesovih indeksa histološke aktivnosti i definirana kao 0. stupnja ≤ 0,3; 1. stupnja ≤ 1,1; 2.a stupnja ≤ 2A.3; 2.b stupnja 2B.0; 3. stupnja 3,0; 4. stupnja 4,0; 5. stupnja 5,0.

Udio bolesnika u ispitivanjima UC-1 i UC-2 koji su u 10. tjednu postigli klinički odgovor iznosio je 66,5 % odnosno 53,1 % bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg u usporedbi s 46,7 % odnosno 17,6 % bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju terapije održavanja (UC-3), udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u 58. tjednu bio je značajno veći u skupini bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg ili 100 mg nego u onoj koja je

primala placebo. Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prikazan je u tablici 7. Udio bolesnika koji su u 58. tjednu postigli remisiju prema Mayo rezultatu, održanu kliničku remisiju, 6-mjesečnu kliničku remisiju bez upotrebe kortikosteroida, endoskopsku remisiju i histološku remisiju, bio je značajno veći u skupini bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg nego u onoj koja je primala placebo.

U 58. tjednu ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti liječenja filgotinibom od 100 mg nisu bile statistički značajne u usporedbi s placebom.

Tablica 7: Udio bolesnika koji su ostvarili ishode djelotvornosti u 58. tjednu u ispitivanju terapije održavanja UC-3

Mjera ishoda (%)	Uvodno liječenje FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Razlika u liječenju i 95 %-tni CI
Klinička remisija^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %; 35,9 %) p < 0,0001
Bez prethodne biološke terapije	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Prehodna biološka terapija	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
Remisija, Mayo rezultat^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %; 35,0 %) p < 0,0001
Održana klinička remisija^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %; 20,6 %) p = 0,0024
Bez prethodne biološke terapije	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Prehodna biološka terapija	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6-mjesečna klinička remisija bez upotrebe kortikosteroida^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %; 33,9 %) p = 0,0055
Bez prethodne biološke terapije	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Prehodna biološka terapija	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopska remisija^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %; 17,1 %) p = 0,0157

Mjera ishoda (%)	Uvodno liječenje FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Razlika u liječenju i 95 %-tni CI
Histološka remisija ^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %; 35,2 %) p < 0,0001

CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); FIL: filgotinib

- a Primarna mjera ishoda. Klinička remisija bila je definirana kao Mayo endoskopski podrezultat 0 ili 1 (endoskopski podrezultat 0, definiran kao normalna ili neaktivna bolest i podrezultat 1, definiran kao prisutnost eritema, smanjeni vaskularni uzorak i bez vulnerabilnosti), podrezultat za rektalno krvarenje 0 (bez rektalnog krvarenja) te podrezultat učestalosti stolice bar za jedan bod manji u odnosu na početnu vrijednost do postizanja 0 ili 1.
- b Analiza podskupina na temelju sudjelovanja bolesnika u ispitivanju UC-1 (bez prethodne biološke terapije) ili UC-2 (prethodna biološka terapija; blokator TNF-a i/ili vedolizumab).
- c Remisija prema Mayo rezultatu bila je definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1 .
- d Održana klinička remisija bila je definirana kao klinička remisija u 10. i 58. tjednu.
- e Šestomjesečna klinička remisija bez upotrebe kortikosteroida bila je definirana kao klinička remisija u 58. tjednu u bolesnika koji su bili na kortikosteroidima na početku ispitivanja UC-3, a prije 58. tjedna nisu primali kortikosteroide najmanje 6 mjeseci.
- f Endoskopska remisija bila je definirana kao Mayo endoskopski podrezultat 0.
- g Histološka remisija procijenjena je na temelju Geboesovih indeksa histološke aktivnosti i definirana kao 0. stupnja $\leq 0,3$; 1. stupnja $\leq 1,1$; 2.a stupnja $\leq 2A.3$; 2.b stupnja 2B.0; 3. stupnja 3.0; 4. stupnja 4.0; 5. stupnja 5.0.

Endoskopski odgovor

Endoskopski odgovor bio je definiran kao endoskopski podrezultat 0 ili 1. U ispitivanjima UC-1 i UC-2, endoskopski odgovor u 10. tjednu postiglo je 33,9 % odnosno 17,2 % bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg u usporedbi s 20,4 % i 7,7 % bolesnika koji su primali placebo. U ispitivanju UC-3, endoskopski odgovor u 58. tjednu postiglo je 40,7 % bolesnika koji su primali filgotinib od 200 mg naspram 15,3 % bolesnika koji su primali placebo.

Ishodi vezani uz kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. Health-Related Quality of Life, HRQoL)
U 10. tjednu u ispitivanjima UC-1 i UC-2 te u 58. tjednu u ispitivanju UC-3, bolesnici koji su primali filgotinib od 200 mg zabilježili su povećanja (poboljšanja) u ukupnom rezultatu i u rezultatima za sve četiri domene Upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*) (simptomi probavnog sustava, opći simptomi, emocionalno i socijalno funkcioniranje).

Dugoročni produžetak ispitivanja

Bolesnici u ispitivanjima UC-1 ili UC-2 koji nisu postigli klinički odgovor ili remisiju u 10. tjednu, imali su mogućnost otvorenog liječenja filgotinibom od 200 mg u ispitivanju SELECTION LTE. Nakon 12 tjedana dodatnog liječenja filgotinibom od 200 mg u ispitivanju SELECTION LTE, udio bolesnika u ispitivanjima UC-1 i UC-2 koji su postigli remisiju prema djelomičnom Mayo rezultatu iznosio je 17,1 % (12/70) odnosno 16,7 % (15/90), dok je udio onih koji su postigli odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu iznosio 65,7 % (46/70) odnosno 62,2 % (56/90). Remisija prema djelomičnom Mayo rezultatu bila je definirana kao djelomični Mayo rezultat ≤ 1 , a odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu bio je definiran kao smanjenje ≥ 2 u djelomičnom Mayo rezultatu i smanjenje od najmanje 30 % u odnosu na početnu vrijednost kod uvodnog liječenja, uz popratno smanjenje od ≥ 1 u podrezultatu za rektalno krvarenje ili apsolutni podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja filgotiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kroničnog idiopatskog artritisa (uključujući reumatoidni artritis, ankilozantni spondiloartritis, psorijatični artritis i juvenilni idiopatski artritis) i ulceroznog kolitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene filgotinib se brzo apsorbirao i medijan njegove vršne koncentracije u plazmi zabilježen je 2 do 3 sata nakon primjene doze u slučaju višekratnog doziranja; medijan vršnih koncentracija njegovog primarnog metabolita GS-829845 u plazmi zabilježen je 5 sati nakon primjene doze u slučaju višekratnog doziranja. Izloženost (AUC) filgotinibu i metabolitu GS-829845 i vrijednosti C_{max} bile su slične u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s reumatoidnim artritisom i ulceroznom kolitisom. Izloženost (AUC) filgotinibu i metabolitu GS-829845 i vrijednosti C_{max} proporcionalne su dozi u cijelom rasponu terapijskih doza. Koncentracije filgotiniba u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za 2 - 3 dana uz zanemarivu akumulaciju nakon primjene jednom dnevno. Koncentracije metabolita GS-829845 u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za 4 dana uz približno dvostruku akumulaciju nakon primjene filgotiniba jednom dnevno.

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti kada se filgotinib primjenjivao uz obrok bogat ili siromašan mastima u usporedbi s primjenom natašte. Filgotinib se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Izloženost filgotinibu i metabolitu GS-829845 u stanju dinamičke ravnoteže prikazana je u tablici 8.

Tablica 8: Farmakokinetički parametri za filgotinib i metabolit GS-829845 nakon višekratne peroralne primjene filgotiniba u dozi od 200 mg s hranom ili bez nje u populacijama bolesnika

Parametar Srednja vrijednost (%CV)	Reumatoidni artritis ^a		Ulcerozni kolitis ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C_{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg•h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: koeficijent varijacije

a Prema intenzivnim farmakokinetičkim analizama ispitivanja FINCH 1, FINCH 2 i FINCH 3 u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali 200 mg filgotiniba jednom dnevno.

b Prema intenzivnim farmakokinetičkim analizama ispitivanja SELECTION u bolesnika s ulceroznom kolitisom koji su primali 200 mg filgotiniba jednom dnevno.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribucija

Vežanje filgotiniba i metabolita GS-829845 za proteine u ljudskoj plazmi je slabo (55 – 59 % odnosno 39 – 44 %). Omjer filgotiniba u krvi i plazmi kretao se od 0,85 do 1,1 što pokazuje da ne postoji preferencijalna distribucija filgotiniba i metabolita GS-829845 u krvne stanice. Filgotinib i metabolit GS-829845 su supstrati prijenosnika P-gp.

Biotransformacija

Filgotinib se opsežno metabolizira, a približno se 9,4 % i 4,5 % peroralno primijenjene doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u urinu, odnosno u fecesu. Filgotinib se prvenstveno metabolizira putem CES2 te u manjoj mjeri putem CES1. I CES2 i CES1 proizvode GS-829845, aktivni cirkulirajući metabolit čija je potentnost približno 10 puta manja u odnosu na ishodišni spoj. U kliničkom farmakološkom ispitivanju filgotinib i metabolit GS-829845 predstavljali su većinu radioaktivnosti koja je cirkulirala u plazmi (2,9 %, odnosno 92 %). Nisu pronađeni drugi značajni metaboliti.

Budući da i filgotinib i metabolit GS-829845 doprinose djelotvornosti, njihove izloženosti kombinirane su u jedan parametar, AUC_{eff} . AUC_{eff} predstavlja zbroj vrijednosti AUC za filgotinib i metabolit GS-829845, korigiran za njihove pojedinačne molekulske mase i potentnost.

Eliminacija

Približno 87 % primijenjene doze eliminira se putem urina u obliku filgotiniba i njegovih metabolita, dok se oko 15 % doze eliminira putem fecesa. Metabolit GS-829845 je predstavljao približno 54 % doze izlučene putem urina i 8,9 % doze izlučene putem fecesa. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka filgotiniba i metabolita GS-829845 iznosila je približno 7 odnosno 19 sati.

Ostale posebne populacije

Tjelesna težina, spol, rasa i dob

Tjelesna težina, spol, rasa i dob nisu imale klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku (AUC) filgotiniba ili metabolita GS-829845.

Starije osobe

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u srednjoj vrijednosti izloženosti filgotinibu i metabolitu GS-829845 (AUC i C_{max}) između starijih bolesnika u dobi ≥ 65 godina i odraslih bolesnika u dobi < 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika filgotiniba i metabolita GS-829845 nije bila promijenjena u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl$ 60 do < 90 ml/min). Povećanja izloženosti (AUC) filgotinibu, metabolitu GS-829845 i kombiniranog AUC_{eff} (≤ 2 puta) zabilježena su u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl$ 30 do < 60 ml/min). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl$ 15 do < 30 ml/min) izloženost filgotinibu (AUC) povećala se za 2,2 puta, dok se izloženost metabolitu GS-829845 značajno povećala za 3,5 puta, što je dovelo do povećanja vrijednosti AUC_{eff} za 3 puta. Farmakokinetika filgotiniba nije ispitivana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ($CrCl < 15$ ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu primijećene klinički značajne promjene izloženosti (AUC) filgotinibu i metabolitu GS-829845 pojedinačno ili kombinirano (AUC_{eff}) u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Farmakokinetika filgotiniba nije ispitivana u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Učinak filgotiniba na druge lijekove

Moguće interakcije filgotiniba i istodobno primjenjivanih lijekova navedene su u tablici 9 u nastavku (povećanje je označeno s „↑“, smanjenje s „↓“, a stanje bez promjene s „↔“; granice bez učinka kreću se od 70 do 143 % osim ako je naznačeno drugačije).

Tablica 9: Ispitivanja interakcija s filgotinibom¹

Lijekovi prema terapijskim područjima / Mogući mehanizam interakcije	Učinci na razinu lijeka. Srednja vrijednost postotka promjene vrijednosti AUC, C _{max}	Preporuka za istodobnu primjenu s filgotinibom
Lijekovi protiv infekcije		
Antimikobakterici		
Rifampicin (600 mg jednom dnevno) ² (Indukcija P-gp-a)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
Antifungici		
Itrakonazol (jednokratna doza od 200 mg) ³ (Inhibicija P-gp-a)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
LIJEKOVİ ZA SMANJENJE ŽELUČANE KISELINE		
Famotidin (40 mg dvaput dnevno) ² (Povećava želučanu pH vrijednost)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
Omeprazol (40 mg jednom dnevno) ² (Povećava želučanu pH vrijednost)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin (jednokratna doza od 40 mg) ⁴ (Inhibicija CYP3A4/ OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hidroksi-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
Pravastatin (jednokratna doza od 40 mg) ⁴ (Inhibicija OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
Rosuvastatin (jednokratna doza od 10 mg) ⁴ (Inhibicija OATP i BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.

Lijekovi prema terapijskim područjima / Mogući mehanizam interakcije	Učinci na razinu lijeka. Srednja vrijednost postotka promjene vrijednosti AUC, C _{max}	Preporuka za istodobnu primjenu s filgotinibom
ORALNI ANTIDIJABETICI		
Metformin (jednokratna doza od 850 mg) ⁴ (Inhibicija OCT2, MATE1 i MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol (jednokratna doza od 0,03 mg) / levonorgestrel (jednokratna doza od 0,15 mg) ⁴	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam (jednokratna doza od 2 mg) ^{4,5} (Inhibicija CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri istodobnoj primjeni nije potrebna prilagodba doze.

GS-829845: primarni metabolit filgotiniba.

- 1 Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca.
- 2 Ispitivanje je provedeno s jednokratnom dozom filgotiniba od 200 mg.
- 3 Ispitivanje je provedeno s jednokratnom dozom filgotiniba od 100 mg.
- 4 Ispitivanje je provedeno s filgotinibom od 200 mg primjenjivanim jednom dnevno.
- 5 Granice bioekvivalencije iznose 80 – 125 % za midazolam i 1'OH-midazolam.
- 6 Budući da i filgotinib i metabolit GS-829845 pridonose djelotvornosti, njihove izloženosti kombinirane su u jedan parametar, AUC_{eff}. AUC_{eff} predstavlja kombinirani AUC filgotiniba i metabolita GS-829845, korigiran za njihove pojedinačne molekulske mase i potentnost.

Mogućnost utjecaja filgotiniba na druge lijekove

In vitro podaci pokazuju da filgotinib i metabolit GS-829845 ne inhibiraju aktivnost CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 pri klinički značajnim koncentracijama. Nije poznat potencijal filgotiniba za indukciju metabolizma *in vivo* posredovanog CYP2B6 konstitutivnim androstanskim receptorom (CAR). Na temelju *in vitro* podataka nije moguće donijeti zaključak o potencijalu filgotiniba za inhibiciju ili indukciju CYP1A2. *In vivo* podaci nisu pokazali da dolazi do inhibicije ili indukcije metabolizma posredovanog CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da filgotinib i metabolit GS-829845 nisu inhibitori P-gp-a, BCRP-a, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ni OAT4 pri klinički značajnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije.

Kancerogeni potencijal filgotiniba procijenjen je u 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima rasH2 i 2-godišnjem ispitivanju na štakorima. Filgotinib nije bio kancerogen u miševa pri dozi do 150 mg/kg/dan, koja je dovela do izloženosti približno 25 i 12 puta veće od izloženosti u ljudi pri dozama od 100 mg, odnosno 200 mg dnevno. U 2-godišnjem ispitivanju na štakorima terapija filgotinibom dovela je do povećanja incidencije i smanjenja latencije dobroćudnih tumora Leydigovih stanica pri najvišoj dozi od 45 mg/kg/dan (izloženost otprilike 4,2 puta veća nego u ljudi pri dozi od 200 mg jednom dnevno). Klinički značaj ovog nalaza je nizak.

Filgotinib nije bio mutagen ni klastogen u *in vitro* testu povratnih mutacija u bakterija, *in vitro* testu kromosomskih aberacija i *in vivo* mikronukleusnom testu u štakora.

U štakora su zabilježene nuspojave degeneracije/nekroze ameloblasta sjekutića pri izloženostima od 21 do 28 puta većim od kliničkih izloženosti pri dozi od 200 mg filgotiniba, dok su margine izloženosti za razine bez opaženih štetnih učinaka (engl. *no-observed-adverse-effect-levels*, NOAEL) bile od 3,5 do 8 puta veće. Značaj ovih nalaza na zubima za ljude smatra se malim jer su ameloblasti, za razliku od bolesnika odrasle dobi, prisutni i u odraslih štakora kao pomoć pri cjeloživotnom i neprekidnom rastu sjekutića.

Prilikom primjene filgotiniba u štakora i pasa primijećeni su poremećaji spermatogeneze i histopatološki učinci na reproduktivne organe mužjaka (testise i epididimise). Pri NOAEL-ima u pasa (najosjetljivija vrsta), margina izloženosti je 2,7 puta veća od one pri dozi od 200 mg jednom dnevno u ljudi. Ozbiljnost histoloških učinaka ovisila je o dozi. Učinci na spermatogenezu i histopatološki učinci nisu bili potpuno reverzibilni pri marginama izloženosti otprilike 7 do 9 puta većim od izloženosti pri dozi od 200 mg jednom dnevno u ljudi.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića pokazala su embrioletalnost i teratogenost pri izloženostima usporedivim s onom pri dozi od 200 mg filgotiniba jednom dnevno u ljudi. Pri svim razinama doze filgotiniba opažene su visceralne i skeletne malformacije i/ili varijacije.

Filgotinib je primjenjivan u skotnih štakorica u dozama od 25, 50 i 100 mg/kg/dan. Pri svim razinama doze zabilježen je o dozi ovisan porast učestalosti unutarnjeg hidrocefalusa, dilatacije uretera i višestrukih anomalija kralježnice. Pri dozi od 100 mg/kg/dan zabilježen je povećan broj ranih i kasnih resorpcija fetusa zajedno sa smanjenim brojem fetusa s mogućnošću preživljenja. Osim toga, tjelesne težine fetusa bile su smanjene.

U kunića je filgotinib u dozi od 60 mg/kg/dan izazvao visceralne malformacije, uglavnom pluća i krvožilnog sustava. Filgotinib je izazvao skeletne malformacije u području kralježnice pri dozama od 25 i 60 mg/kg/dan, uglavnom kralježaka, rebara i prsne kosti. Pri dozi filgotiniba od 10 mg/kg/dan došlo je i do pojave srastanja prsne kosti. Pri dozi od 60 mg/kg/dan zabilježeno je usporeno okoštavanje kostiju.

Nisu opaženi štetni učinci na prenatalni/postnatalni razvoj u štakora u ispitivanju utjecaja filgotiniba i metabolita GS-829845 na prenatalni i postnatalni razvoj. Filgotinib i metabolit GS-829845 opaženi su u mladunaca štakora koji su sisali nakon primjene filgotiniba u laktirajućih ženki štakora od 6. dana gestacije do 10 dana nakon okota pri razinama doze od 2, 5 i 15 mg/kg/dan, najvjerojatnije zbog prisutnosti filgotiniba u mlijeku. Pri najvećoj ispitivanoj dozi sistemska maternalna izloženost filgotinibu (AUC) u štakorica bila je približno 2 puta veća od izloženosti u ljudi pri dozi od 200 mg jednom dnevno, a izloženost u mladunaca koji su sisali iznosila je manje od 6 % maternalne izloženosti 10. dana nakon okota. Zbog niske izloženosti životinja, smatra se da ispitivanje prenatalnog/postnatalnog razvoja nije omogućilo donošenje konačnih zaključaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
laktoza hidrat
prethodno geliran škrob
koloidni silicijev dioksid
fumaratna kiselina
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorene polipropilenskim zatvaračem s navojem sigurnim za djecu i otvora prekrivenog aluminijskom folijom zavarenom indukcijskim zagrijavanjem. Svaka bočica sadrži spremnik ili vrećicu sa sredstvom za sušenje od silikagela i smotuljak poliesterske vate.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bočicu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 bočice s 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete

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

Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. rujan 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća od neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahitjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Jyseleca na tržište svake države članice nositelj odobrenja mora se dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelom oko sadržaja i oblika edukacijskog programa, uključujući oblike komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je programa proširiti spoznaje zdravstvenih radnika i bolesnika o rizicima za razvoj ozbiljnih i oportunističkih infekcija, malformacija fetusa (rizik po trudnoću), venske tromboembolije, značajnih kardiovaskularnih štetnih događaja (MACE), malignih bolesti, uključujući nemelanomski karcinom kože, te o zbrinjavanju tih rizika.

U svakoj državi članici u kojoj se lijek Jyseleca nalazi na tržištu nositelj odobrenja osigurat će da svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji od kojih se očekuje da će propisivati, izdavati ili upotrebljavati lijek Jyseleca imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski materijal:

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike treba sadržavati:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- vodič za zdravstvene radnike
- karticu s upozorenjima za bolesnika.

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Opći uvodni tekst u kojem se navodi da vodič za zdravstvene radnike sadrži važne informacije koje će pomoći u razgovoru s bolesnicima kojima se filgotinib propisuje. Vodič također upoznaje zdravstvene radnike s koracima koje mogu poduzeti za smanjenje rizika bolesnika u pogledu ključnih sigurnosnih aspekata filgotiniba.
- Tekst kojim će se zdravstveni radnici poslužiti kako bi bolesnicima objasnili važnost kartice s upozorenjima za bolesnika.
- Rizik od ozbiljnih i oportunističkih infekcija uključujući tuberkulozu (TBC) i herpes zoster
 - informacije o riziku od infekcija za vrijeme liječenja filgotinibom
 - pojedinosti o upravljanju rizikom od infekcije uz preporučene kliničke mjere, tj. koje kontraindikacije treba uzeti u obzir prije početka liječenja filgotinibom, probir na TBC, herpes zoster, virusni hepatitis i o koracima koje treba poduzeti u slučaju infekcije
 - informacije o potrebi izbjegavanja živih, atenuiranih cjepiva neposredno prije ili tijekom liječenja filgotinibom
 - informacije o odgovarajućim uputama bolesnicima kojima se savjetuje da zatraže hitnu liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kakvih znakova koji upućuju na infekciju.
- Rizik od embrioletalnosti i teratogenosti
 - informacije o riziku od teratogenosti za vrijeme liječenja filgotinibom
 - pojedinosti o koracima koje treba poduzeti radi minimizacije rizika od izloženosti lijeku za žene reproduktivne dobi tijekom trudnoće na temelju sljedećih informacija: filgotinib je kontraindiciran tijekom trudnoće, žene reproduktivne dobi treba poticati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja filgotinibom, bolesnicama treba savjetovati da odmah obavijeste svog liječnika ako misle da bi mogle biti trudne ili ako je trudnoća potvrđena, liječnici moraju s bolesnicama aktivno razmotriti njihove sadašnje i buduće planove u vezi s trudnoćom
 - tekst u kojem se bolesnicama koje doje ili namjeravaju dojiti savjetuje da ne smiju primjenjivati filgotinib.
- Rizik od venske tromboembolije (VTE)
 - smjernice za uporabu filgotiniba u bolesnika s čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju
 - informacije o riziku od venske tromboembolije za vrijeme liječenja filgotinibom
 - pojedinosti o upravljanju rizikom od venske tromboembolije uz predložene kliničke mjere, tj. prekid liječenja filgotinibom u slučaju pojave kliničkih znakova venske tromboembolije, periodično ponavljanje procjene rizika od pojave venske tromboembolije u bolesnika.
- Pojedinosti o indikaciji i doziranju kako bi se naglasilo u kojih se bolesnika filgotinib smije primjenjivati.
- Rizik od značajnih kardiovaskularnih štetnih događaja (MACE)
 - smjernice za uporabu filgotiniba u bolesnika s čimbenicima rizika za značajne kardiovaskularne događaje
 - informacije o riziku od značajnih kardiovaskularnih događaja za vrijeme liječenja filgotinibom
 - u bolesnika s povećanim rizikom od MACE-a, filgotinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije, uz davanje primjera bolesnika koji su možda pod povećanim rizikom
 - informacije o riziku od povećanja parametara lipida, uključujući povećanje ukupnog kolesterola i lipoproteina visoke gustoće ovisno o dozi.

- Rizik od malignih bolesti (uključujući nemelanomski karcinom kože)
 - u bolesnika s povećanim rizikom od malignih bolesti, filgotinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije, uz davanje primjera bolesnika koji su možda pod povećanim rizikom
 - podsjetnik na potrebu za periodičnim pregledom kože u bolesnika.
- Propisivanje lijeka u starijih osoba (u dobi od 65 i više godina)
 - informacije o liječenju filgotinibom u bolesnika u dobi od 65 i više godina
 - smjernice za veličinu doze filgotiniba u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 65 i više godina
 - tekst koji naglašava rizike u tih bolesnika.
- Upute za pristup digitalnim informacijama za zdravstvene radnike.
- Upute o tome kome prijaviti štetne događaje.

Paket informacija za bolesnika treba sadržavati:

- Uputu o lijeku
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Podatke za kontakt s liječnikom koji propisuje filgotinib
- Tekst u kojem se navodi da bolesnik uvijek treba sa sobom nositi Karticu s upozorenjima za bolesnika i pokazati je zdravstvenim radnicima uključenim u njihovu skrb (tj. liječnicima koji nisu propisali filgotinib, zdravstvenim radnicima u hitnim slučajevima itd.)
- Informacije o znakovima i simptomima tromboze dubokih vena ili plućne embolije s kojima bolesnik mora biti upoznat kako bi mogao zatražiti liječničku pomoć
- Informacije o znakovima i simptomima ozbiljnih i oportunističkih infekcija, uključujući herpes zoster, s kojima bolesnik mora biti upoznat kako bi mogao zatražiti liječničku pomoć
 - Informacije kojima se bolesnici i njihovi zdravstveni radnici upozoravaju na rizik od imunizacije živim cjepivima tijekom liječenja filgotinibom
- Informacije o trudnoći, kontracepciji i dojenju
 - Jasna poruka da se filgotinib ne smije uzimati tijekom trudnoće
 - Vodič za bolesnike za primjenu učinkovite kontracepcije tijekom i najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja filgotinibom
 - Savjet da se filgotinib ne smije koristiti za vrijeme dojenja
- Informacije o praćenju razina kolesterola tijekom liječenja
- Rizik od srčanih bolesti
 - opis znakova/simptoma srčanih bolesti koje bolesnik mora znati kako bi mogao zatražiti liječničku pomoć
- Napomena o riziku od raka. U pogledu raka kože, napomena koja će bolesnike podsjetiti da moraju obavijestiti svog liječnika ako primijete bilo kakve novonastale izrasline na koži.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE KUTIJE ZA 100 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete
filgotinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg filgotiniba (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Treba dodati QR kod
www.jyseleca.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.**

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1480/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/20/1480/002 90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jyseleca 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOČICE ZA 100 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete
filgotinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg filgotiniba (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.**

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1480/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/20/1480/002 90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE KUTIJE ZA 200 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete
filgotinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg filgotiniba (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Treba dodati QR kod
www.jyseleca.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.**

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1480/003 30 filmom obloženih tableta
EU/1/20/1480/004 90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jyseleca 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOČICE ZA 200 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete
filgotinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg filgotiniba (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.**

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1480/003 30 filmom obloženih tableta
EU/1/20/1480/004 90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete filgotinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Jyseleca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Jyseleca
3. Kako uzimati lijek Jyseleca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Jyseleca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jyseleca i za što se koristi

Jyseleca sadrži djelatnu tvar filgotinib. Pripada skupini lijekova koji se zovu „inhibitori Janus kinaze“, a pomažu u smanjenju upale.

Reumatoidni artritis

Jyseleca se koristi za liječenje odraslih osoba s reumatoidnim artritisom, upalnom bolešću zglobova. Može se primjenjivati ako prethodna terapija nije dovoljno dobro djelovala ili je bolesnik nije podnosio. Jyseleca se može primjenjivati samostalno ili zajedno s drugim lijekom za liječenje artritisa koji se zove metotreksat.

Jyseleca smanjuje upalu u tijelu. Pomaže u ublažavanju bolova, umora, ukočenosti i oticanja zglobova te usporava oštećenje kostiju i hrskavica u zglobovima. To Vam može pomoći da obavljate svoje uobičajene svakodnevne aktivnosti i poboljšati Vašu kvalitetu života.

Ulcerozni kolitis

Jyseleca se koristi za liječenje odraslih osoba s ulceroznim kolitisom, upalnom bolešću crijeva. Može se primjenjivati ako niste dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju ili je niste podnosili. Pomaže u ublažavanju znakova i simptoma ulceroznog kolitisa te smanjivanju potrebe za steroidima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Jyseleca

Nemojte uzimati lijek Jyseleca

- **ako ste alergični** na filgotinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- **ako imate aktivnu tuberkulozu (TBC)**
- **ako imate aktivnu ozbiljnu infekciju** (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“)
- **ako ste trudni** ili mislite da biste mogli biti trudni.

➔ Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, **nemojte uzimati lijek Jyseleca i odmah obavijestite svog liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Jyseleca:

- **ako imate infekciju** ili ako Vam se često javljaju infekcije. Obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su vrućica, rane, osjećaj većeg umora nego što je uobičajeno ili problemi sa zubima, jer to mogu biti znakovi infekcije. Jyseleca može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcija i pogoršati postojeću infekciju ili povećati mogućnost pojave nove infekcije. Ako imate šećernu bolest ili ste u dobi od 65 ili više godina, mogućnost pojave infekcije za Vas je možda veća.
- **ako ste nekad imali tuberkulozu (TBC)** ili ste bili u kontaktu s osobom koja je ima. Možda ćete se trebati testirati na tuberkulozu prije i tijekom liječenja lijekom Jyseleca.
- **ako ste prije imali infekciju herpes zoster**, Jyseleca može omogućiti povratak te infekcije. Obavijestite svog liječnika ako Vam se javi bolan osip s plikovima na koži tijekom liječenja lijekom Jyseleca jer to može biti znak herpes zoster.
- **ako ste nekada imali hepatitis B ili C**
- **ako ste nekada imali ili sada imate rak, ako ste pušač ili ste prije bili pušač**, jer će liječnik tada u razgovoru s Vama odlučiti je li lijek Jyseleca odgovarajući izbor za Vas.
- **nemelanomski rak kože zabilježen je u bolesnika koji su uzimali lijek Jyseleca.** Liječnik Vam može preporučiti obavljanje redovitih pregleda kože dok uzimate lijek Jyseleca. Obavijestite liječnika ako Vam se pojave nove lezije na koži tijekom ili nakon terapije ili ako se promijeni izgled postojećih lezija.
- **ako ste nedavno primili cjepivo** ili je planirano da ga primite. Određene se vrste cjepiva (živa cjepiva) ne preporučuju za vrijeme primjene lijeka Jyseleca. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego započnete liječenje lijekom Jyseleca. Možda će trebati provjeriti jeste li primili sva planirana cjepiva.
- **ako imate ili ste imali problema sa srcem**, jer će liječnik tada u razgovoru s Vama odlučiti je li lijek Jyseleca odgovarajući izbor za Vas.
- **ako ste prije imali krvne ugruške** u venama nogu (duboka venska tromboza) ili plućima (plućna embolija) ili je za Vas veći rizik od nastanka krvnih ugrušaka (primjerice, ako ste nedavno imali veći kirurški zahvat, ako uzimate hormonsku kontracepciju / hormonsku nadomjesnu terapiju, ako je Vama ili nekom od Vaših bliskih srodnika ustanovljen poremećaj zgrušavanja krvi). Liječnik će tada u razgovoru s Vama odlučiti je li lijek Jyseleca odgovarajući izbor za Vas. Obavijestite liječnika ako Vam se iznenada jave nedostatak zraka ili otežano disanje, bolovi u prsima ili u gornjem dijelu leđa, oticanje nogu ili ruku, bol ili osjetljivost u nogama ili crvenilo ili promjena boje kože na nogama ili rukama, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama.

Starije osobe

Bolesnici u dobi od 65 i više godina mogu biti izloženi povećanom riziku od infekcija, srčanog udara i nekih vrsta raka. Vaš liječnik može odlučiti da lijek Jyseleca nije prikladan za Vas.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Jyseleca

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a osobito ako uzimate lijekove koji utječu na imunološki sustav (kao što su ciklosporin ili takrolimus).

Također je veoma važno da se obratite liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koje od sljedećih lijekova:

- lijekovi za liječenje zatajenja srca, koronarne bolesti srca ili visokog krvnog tlaka (kao što su diltiazem ili karvedilol)
- fenofibrat (za liječenje povišenog kolesterola).

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

Trudnoća

Jyseleca se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, nemojte uzimati ovaj lijek. Obratite se svom liječniku za savjet.

Kontracepcija

Pazite da ne zatrudnite dok uzimate lijek Jyseleca. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju dok uzimate lijek Jyseleca te najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze lijeka Jyseleca. Ako zatrudnite dok uzimate lijek Jyseleca, prestanite uzimati tablete i odmah se obratite svom liječniku.

Dojenje

Nemojte dojiti dok uzimate lijek Jyseleca. Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Jyseleca može izazvati omaglicu. Ako osjetite omaglicu dok uzimate lijek Jyseleca, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

Jyseleca sadrži laktozu

Jedna Jyseleca 100 mg filmom obložena tableta sadrži 76 mg laktoze, a jedna Jyseleca 200 mg filmom obložena tableta sadrži 152 mg laktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Jyseleca

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 200 mg ili od 100 mg jednom dnevno.

Ako ste u dobi od 65 ili više godina i bolujete od reumatoidnog artritisa ili imate problema s bubrezima, liječnik Vam može preporučiti uzimanje jedne tablete od 100 mg jednom dnevno. Jyseleca se ne preporučuje ako imate ulcerozni kolitis, a stariji ste od 75 godina. Obratite se liječniku ako imate teških problema s jetrom, jer se za Vas ne preporučuje primjena lijeka Jyseleca.

Tabletu progutajte uz čašu vode. Nemojte lomiti, drobiti ili žvakati tablete prije gutanja jer na taj način možete utjecati na količinu lijeka koji dopijeva u Vaše tijelo. Lijek Jyseleca možete uzimati s hranom ili između obroka. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Lijek Jyseleca uzimajte svaki dan u isto vrijeme. To će Vam pomoći da ne zaboravite uzeti tablete.

Liječnik Vam može privremeno ili trajno prekinuti liječenje ako krvne pretrage pokažu da imate mali broj bijelih ili crvenih krvnih stanica.

Ako uzmete više lijeka Jyseleca nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Jyseleca

- Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite.
- Ako je protekao cijeli dan (24 sata) bez uzimanja doze, preskočite propuštenu dozu i uzmite jednu dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Jyseleca

Ako prestanete uzimati lijek Jyseleca, odmah o tome obavijestite liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ili zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove ozbiljne infekcije, kao što su:

- vrućica i simptomi infekcije mokraćnog sustava (češće mokrenje nego inače, bol ili osjećaj nelagode pri mokrenju ili bol u leđima). Infekcije mokraćnog sustava česte su nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) i neke od njih mogu biti ozbiljne.
- infekcija pluća (upala pluća): simptomi mogu uključivati kašalj koji ne prolazi, vrućicu, nedostatak zraka i umor. Ova je nuspojava manje česta (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- herpes zoster: simptomi mogu uključivati bolan osip s plikovima na koži. Ova je nuspojava manje česta (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- infekcija krvi (sepsa): manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba).

Druge nuspojave

Obratite se liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Česte

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije grla i nosa
- omaglica
- osjećaj mučnine

Krvne pretrage mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (limfocita).

Manje česte

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Krvne pretrage mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- povećanje razine mišićnog enzima koji se zove kreatin fosfokinaza
- povećanje razine masnoće u krvi (kolesterola).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Jyseleca

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zatvarač na otvoru bočice pokidan ili nedostaje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jyseleca sadrži

- Djelatna tvar je filgotinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 ili 200 mg filgotiniba (u obliku filgotinibmaleata).
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, prethodno geliran škrob, koloidni silicijev dioksid, fumaratna kiselina, magnezijev stearat
Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172)

Kako Jyseleca izgleda i sadržaj pakiranja

Jyseleca 100 mg filmom obložene tablete žućkaste su boje, imaju oblik kapsule dimenzija 12 mm × 7 mm te utisnutu oznaku „G“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Jyseleca 200 mg filmom obložene tablete žućkaste su boje, imaju oblik kapsule dimenzija 17 mm × 8 mm te utisnutu oznaku „G“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

Lijek Jyseleca od 100 mg i 200 mg dostupan je u bočicama od 30 tableta i u pakiranjima po 3 bočice od kojih svaka sadrži 30 tableta. Svaka bočica sadrži sredstvo za sušenje od silikagela koje se mora čuvati u bočici radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silikagela nalazi se u zasebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

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

Lietuva

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

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

Κύπρος

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Treba dodati QR kod

www.jyseleca.eu