

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes

Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur filgotiniba maleātu, kas atbilst 100 mg filgotiniba (*filgotinib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 100 mg apvalkotā tablete satur 76 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur filgotiniba maleātu, kas atbilst 200 mg filgotiniba (*filgotinib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 200 mg apvalkotā tablete satur 152 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes

Smilškrāsas, 12 x 7 mm, kapsulas formas apvalkotā tablete ar iespiestu “G” vienā pusē un “100” otrā pusē.

Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes

Smilškrāsas, 17 x 8 mm, kapsulas formas apvalkotā tablete ar iespiestu “G” vienā pusē un “200” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Jyseleca ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi nepietiekama reakcija uz vienu vai vairākām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (*disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD*) vai kuri tās nepanes. Jyseleca var lietot kā monoterapiju vai kombinācijā ar metotreksātu (MTX).

Čūlainais kolīts

Jyseleca ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu, kuriem, lietojot tradicionālo terapiju vai bioloģisku līdzekli, ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija, zudusi atbildes reakcija vai ir nepanesība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar filgotinibu jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze reimatoīdā artrīta vai čūlainā kolīta ārstēšanā.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā filgotiniba deva pieaugušiem pacientiem ir 200 mg vienu reizi dienā.

Pieaugušajiem ar paaugstinātu VTE, MACE un ļaundabīgo audzēju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu) ieteicamā deva ir 100 mg vienu reizi dienā, un nepietiekamas slimības kontroles gadījumā to var palielināt līdz 200 mg vienu reizi dienā. Ilgstošai ārstēšanai jāizmanto mazākā efektīvā deva.

Čūlainais kolīts

Indukcijas terapija

Ieteicamā deva indukcijas terapijai ir 200 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem nav vērojams pietiekams terapeitiskais ieguvums pirmajās 10 ārstēšanas nedēļās, simptomus papildus var atvieglot 12 nedēļu papildu indukcijas terapija ar 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem pēc 22 ārstēšanas nedēļām nav vērojams terapeitiskais ieguvums, filgotiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Uzturošā terapija

Ieteicamā deva uzturošajai terapijai ir 200 mg vienu reizi dienā.

Pieaugušajiem ar paaugstinātu VTE, MACE un ļaundabīgo audzēju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu), uzturošās terapijas deva ir 100 mg vienu reizi dienā. Slimības uzliesmojuma gadījumā devu var palielināt līdz 200 mg vienu reizi dienā. Ilgstošai ārstēšanai jāizmanto mazākā efektīvā deva.

Laboratoriskā kontrole un devas lietošanas sākšana un pārtraukšana

Norādījumus laboratoriskajai kontrolei un devas lietošanas sākšanai un pārtraukšanai skatīt 1. tabulā. Ārstēšana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās nopietna infekcija, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Norādījumi par laboratoriskiem mērījumiem un uzraudzību

Laboratoriskais mērījums	Darbība	Norādījumi uzraudzībai
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (<i>absolute neutrophil count, ANC</i>)	Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai tā ir jāpārtrauc, ja ANC ir $< 1 \times 10^9$ šūnas/l. Ārstēšanu var atsākt, tiklīdz ANC pārsniedz šo vērtību	Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam, saskaņā ar parasto pacienta ārstēšanu
Absolūtais limfocītu skaits (<i>absolute lymphocyte count, ALC</i>)	Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai tā ir jāpārtrauc, ja ALC ir $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l. Ārstēšanu var atsākt, tiklīdz ALC pārsniedz šo vērtību	
Hemoglobīns (Hb)	Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai tā ir jāpārtrauc, ja Hb ir < 8 g/dl. Ārstēšanu var atsākt, tiklīdz Hb pārsniedz šo vērtību	
Lipīdu rādītāji	Pacienti jāārstē saskaņā ar starptautiskajām hiperlipidēmijas klīniskajām vadlīnijām	12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam saskaņā ar starptautiskajām hiperlipidēmijas klīniskajām vadlīnijām

Īpašas pacientu populācijas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdais artrīts

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ieteicamā deva ir 100 mg vienu reizi dienā, un nepietiekamas slimības kontroles gadījumā to var palielināt līdz 200 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ilgstošai ārstēšanai jāizmanto mazākā efektīvā deva.

Čūlainais kolīts

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar čūlaino kolītu ieteicamā deva ir 200 mg vienu reizi dienā indukcijas terapijas gadījumā un 100 mg vienu reizi dienā uzturošās terapijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Slimības uzliesmojuma gadījumā devu var palielināt līdz 200 mg vienu reizi dienā. Ilgstošai ārstēšanai jāizmanto mazākā efektīvā deva. Filgotinibs nav ieteicams pacientiem no 75 gadu vecuma, jo nav datu par šo pacientu populāciju.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens $[CrCl] \geq 60$ ml/min) nav nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($CrCl$ 15 līdz < 60 ml/min) ir ieteicama 100 mg filgotiniba deva vienu reizi dienā. Filgotinibs nav pētīts pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā ($CrCl < 15$ ml/min), tāpēc tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A* vai *B* klase) nav nepieciešama. Filgotinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase), tāpēc tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Filgotiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Jyseleca var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pētīts, vai tabletes var sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, un tabletes ir ieteicams norīt veselās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai aktīvas nopietnas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Filgotinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana pacientiem:

- no 65 gadu vecuma;
- ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai citiem kardiovaskulārā riska faktoriem (piemēram, smēķēšana pašlaik vai ir ilgstoša smēķēšana agrāk) anamnēzē;
- ar ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (piemēram, pacientiem, kuriem ir vai anamnēzē ir bijis ļaundabīgs audzējs).

Imūnsupresīvas zāles

Nav ieteicama filgotiniba kombinācija ar citiem spēcīgiem imūnsupresantiem, piemēram, ciklosporīnu, takrolimu, bioloģiskiem vai citiem Janusa kināzes (JAK) inhibitoriem, jo nevar izslēgt papildinošas imūnsupresijas risku.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem filgotinību, ir novērotas infekcijas, tai skaitā nopietnas infekcijas. Filgotiniba visbiežāk izraisītā nopietnā infekcija bija pneimonija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot filgotinību, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā TBi, barības vada kandidozi un kriptokokozi.

Pirms filgotiniba lietošanas jāapsver ārstēšanas risks un ieguvumi pacientiem:

- kuriem ir hroniska vai atkārtota infekcija;
- kuri ir nonākuši saskarē ar TB;
- kuriem anamnēzē ir nopietnas vai oportūnistiskas infekcijas;
- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši uz reģioniem ar endēmisku TB vai endēmiskām mikozei vai
- kuriem ir esoša slimība, kas var veicināt uzņēmību pret infekciju.

Filgotiniba terapijas laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu infekciju pazīmes un simptomus. Ja filgotiniba terapijas laikā attīstās infekcija, pacients ir rūpīgi jāuzrauga un filgotiniba terapija uz laiku jāpārtrauc, ja pacients nereaģē uz standarta antibakteriālo terapiju. Filgotiniba terapiju var atsākt, kad infekcija tiek kontrolēta.

Tā kā gados vecākiem cilvēkiem un diabēta populācijā kopumā ir lielāka smagu infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus cilvēkus un pacientus ar diabētu, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem vecumā no 65 gadiem filgotinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tuberkuloze

Pirms filgotiniba lietošanas pacientiem jāveic TB pārbaude. Filgotinibu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu TB (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar latentu TB pirms filgotiniba lietošanas jāuzsāk standarta antibakteriāla terapija.

Pacienti ir jānovēro, vai neparādās TB pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuru analīzes latentai TB infekcijai pirms ārstēšanas uzsākšanas bija negatīvas.

Vīrusu reaktivācija

Klīniskajos pētījumos ziņots par vīrusu reaktivāciju, tai skaitā herpes vīrusa reaktivācijas gadījumiem (piemēram, *herpes zoster*) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos *herpes zoster* risks bija augstāks pacientēm sievietēm, Āzijas izcelsmes pacientiem, pacientiem ≥ 50 gadu vecumā, pacientiem ar *herpes zoster* anamnēzē, pacientiem ar hronisku plaušu slimību anamnēzē un pacientiem, kuri ārstēti ar 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā. Ja pacientam rodas *herpes zoster*, filgotiniba terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz epizode pāriet.

Pirms filgotiniba terapijas uzsākšanas un tās laikā jāveic vīrusu hepatīta pārbaudes un reaktivācijas uzraudzība saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Pacienti, kuriem konstatēja gan C hepatīta antivielas, gan C hepatīta vīrusa RNS, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Pacienti, kuriem konstatēja B hepatīta virsmas antigēna vai B hepatīta vīrusa DNS, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem.

Ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tai skaitā filgotinibu, ir ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem. Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinibu, tika novērots lielāks ļaundabīgo audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, pacientiem, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši, vai kuriem ir citi ļaundabīgu audzēju riska faktori (piemēram, ļaundabīgs audzējs pašlaik vai anamnēzē), filgotinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Nemelanomas ādas vēzis

Ir ziņots par NMSC gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar filgotinibu. Periodiska ādas pārbaude ir ieteicama visiem pacientiem, jo īpaši tiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks.

Hematoloģiskās novirzes

ANC $< 1 \times 10^9$ šūnas/l (skatīt 4.8. apakšpunktu) un ALC $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos konstatēja $\leq 1\%$ pacientu un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos $< 3\%$ pacientu. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai arī tā ir uz laiku jāpārtrauc pacientiem ar ANC $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l vai hemoglobīnu < 8 g/dl, ko konstatē pacienta parastās ārstēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vakcinācijas

Dzīvu vakcīnu lietošana filgotiniba terapijas laikā vai tieši pirms tās nav ieteicama. Pirms filgotiniba terapijas uzsākšanas ieteicams atjaunināt imunizāciju, tai skaitā profilaktisko vakcināciju pret *herpes zoster*, atbilstoši aktuālajām imunizācijas vadlīnijām.

Lipīdi

Atkarībā no lietotās filgotiniba devas ārstēšana bija saistīta ar paaugstinātiem lipīdu, tai skaitā kopējā holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL), līmeņa rādītājiem, savukārt zema blīvuma lipoproteīnu

(ZBL) līmenis paaugstinājās tikai nedaudz (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu, kuri filgotiniba lietošanas laikā uzsāka statīnu terapiju, ZBL holesterīna līmenis atjaunojās pirmsārstēšanas līmenī. Šo lipīdu rādītāju paaugstināšanās ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav noteikta (uzraudzības norādījumus skatīt 4.2. apakšpunktā).

Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (*major adverse cardiovascular events, MACE*)

Pacientiem, kuri lietoja filgotinību, novēroti MACE gadījumi.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāra riska faktoru, lietojot tofacitinību, tika novērots lielāks nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāri notikumu (MACE), kas definēti kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Tādēļ pacientiem vecumā no 65 gadiem, kā arī pacientiem, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši, vai kuriem anamnēzē ir aterosklerozes kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori, filgotinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Venoza trombembolija (VTE)

Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tai skaitā filgotinību, ir ziņots par dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumiem.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinību, tika novērots no devas atkarīgs lielāks VTE, tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) rādītāju, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Pacientiem ar kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)” un “Ļaundabīgi audzēji”) filgotinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, filgotinibs jālieto piesardzīgi. VTE riska faktori, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, ir VTE anamnēzē, pacienti, kuriem tiek veikta plaša ķirurģiska operācija, imobilizācija, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas lietošana un pārmantoti koagulācijas traucējumi.

Filgotiniba terapijas laikā pacienti periodiski jāizmeklē, lai novērtētu VTE riska izmaiņas.

Pacienti, kuriem ir VTE pazīmes un simptomi, nekavējoties jāizmeklē, un, ja ir aizdomas par VTE, filgotiniba lietošana nekavējoties jāpārtrauc neatkarīgi no devas.

Lietošana pacientiem vecumā no 65 gadiem

Ņemot vērā paaugstināto MACE, ļaundabīgo audzēju, nopietnu infekciju un visu cēloņu mirstības risku pacientiem vecumā no 65 gadiem, kas novērots plašā, randomizētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā, filgotinību šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Laktozes saturs

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu zāļu ietekme uz filgotinību

Filgotinibs galvenokārt tiek metabolizēts ar karboksilesterāzi 2 (CES2), ko *in vitro* var inhibēt tādas zāles kā fenofibrāts, karvedilols, diltiazems vai simvastatīns. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma.

Filgotinība ietekme uz citām zālēm

Filgotinibs nav klīniski nozīmīgs lielākai daļai mijiedarbības iesaistīto enzīmu vai transportvielu, kā citohroma P450 (CYP) enzīmu un UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT), inhibitoru vai induktoru.

In vitro pētījumi par filgotinība spēju inducēt CYP2B6 nav pārliecinoši. Nevar izslēgt *in vivo* indukciju.

In vitro pētījumi par filgotinība spēju inducēt vai inhibēt CYP1A2 nav pārliecinoši. Nav veikti klīniskie pētījumi, lai izpētītu mijiedarbību ar CYP1A2 substrātiem, tāpēc filgotinība vienlaicīgas CYP1A2 indukcijas un inhibīcijas iespējamā iedarbība *in vivo* nav zināma. Lietojot filgotinību vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, ieteicama piesardzība.

Klīniskajā farmakoloģijas pētījumā kombinēto kontracepcijas līdzekļu etinilestradiola un levonorgestrela farmakokinētika, lietojot vienlaicīgi ar filgotinību, netika ietekmēta; tādējādi perorālo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu filgotinība terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par filgotinība lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti vai to nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Balstoties uz atradēm dzīvniekiem, filgotinibs var izraisīt kaitējumu auglim, tāpēc tas ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgotinibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Jyseleca nedrīkst lietot laikā, kad māte baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta samazināta auglība, traucēta spermatogēnēze un histopatoloģiska ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati, kas iegūti no diviem specializētiem 2. fāzes klīniskajiem pētījumiem (MANTA un MANTA RAy, n = 240), lai novērtētu cilvēka sēklinieku drošumu vīriešiem ar iekaisīgu artrītu un iekaisīgām zarnu slimībām, neatklāja atšķirību starp ārstēšanas grupām to pacientu proporcijā, kuriem bija spermas parametru samazināšanās 50% vai lielākā apmērā 13. nedēļā kopš sākumstāvokļa (apkopotais primārais mērķa kritērijs: filgotinibs 6,7%, placebo 8,3%) un 26. nedēļā. Turklāt dati neuzrādīja nekādas būtiskas izmaiņas dzimumhormonu līmenī vai spermas parametru nevienā ārstēšanas grupā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Kopumā šie klīniskie dati neliecina par filgotinība ietekmi uz sēklinieku darbību.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ietekmi uz mātišu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filgotinibs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jāinformē, ka Jyseleca terapijas laikā ziņots par reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Reimatoīdais artrīts

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša (3,5%), augšējo elpceļu infekcija (*upper respiratory tract infection*, URTI, 3,3%), urīnceļu infekcija (*urinary tract infection*, UTI, 1,7%), reibonis (1,2%) un limfopēnija (1,0%).

Čūlainais kolīts

Vispārīgi kopējais drošuma profils, kas novērots ar filgotinibu ārstētiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kopumā atbilda drošuma profilam, kas tika novērots pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Tālāk uzskaitītās blakusparādības ir konstatētas klīniskajos pētījumos (2. tabula). Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Sastopamības biežums definēts šādi: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) vai retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Biežums ^a	Nevēlamā blakusparādība
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
Bieži	Urīnceļu infekcija (UTI) Augšējo elpceļu infekcija (URTI)
Retāk	<i>Herpes zoster</i> Pneimonija Sepsē
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Limfopēnija
Retāk	Neitropēnija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Retāk	Hiperholesterolēmija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	Slikta dūša
<i>Izmeklējumi</i>	
Retāk	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

^a Biežums, pamatojoties uz placebo kontrolētu pirmstūlības periodu (12. nedēļa), kas apvienots ar FINCH 1 un 2, kā arī DARWIN 1 un 2 pētījumu pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuri saņēma filgotinibu 200 mg. SELECTION pētījumā konstatētais biežums pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri saņēma filgotinibu 200 mg, kopumā atbilda biežumam, kas tika konstatēts pētījumos par reimatoīdo artrītu.

Laboratorijas analīžu izmaiņas

Kreatinīns

Filgotiniba terapija izraisīja kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā. 3. fāzes pētījumos (FINCH 1, 2 un 3) 24. nedēļā kreatinīna līmeņa vidējā (SD) paaugstināšanās serumā no sākumstāvokļa līmeņa, lietojot 200 mg vai 100 mg filgotinibu, attiecīgi bija 0,07 (0,12) un 0,04 (0,11) mg/dl. Vidējās kreatinīna vērtības saglabājās normas robežās.

Lipīdi

Filgotiniba terapija bija saistīta ar kopējā holesterīna un ABL līmeņa paaugstināšanos, kas atkarīga no devas lieluma, savukārt ZBL līmenis paaugstinājās tikai nedaudz. ZBL/ABL attiecībā pārsvarā izmaiņu nebija. Izmaiņas lipīdu stāvoklī tika konstatētas pirmajās 12 nedēļās pēc filgotiniba terapijas uzsākšanas un pēc tam saglabājās stabilas.

Fosfāta līmenis serumā

Filgotiniba terapijas laikā radās kopumā neliela, pārejoša vai neregulāra un no devas atkarīga fosfāta līmeņa pazemināšanās serumā, kas izzuda bez ārstēšanas pārtraukšanas. 3. fāzes pētījumu (FINCH 1, 2 un 3) 24. nedēļā 5,3% un 3,8% pacientu, kuri saņēma attiecīgi 200 mg un 100 mg filgotiniba, tika ziņots par fosfāta līmeņa vērtībām serumā, kas bija mazākas par 2,2 mg/dl (normas apakšējā robeža); par vērtībām, kas mazākas par 1,0 mg/dl, netika ziņots.

Placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos, lietojot DMARD pamatterapiju (FINCH 1 un FINCH 2) 12 nedēļu laikā par fosfāta līmeni serumā, kas mazāks par 2,2 mg/dl, tika ziņots 1,6%, 3,1% un 2,4% pacientu attiecīgi placebo, filgotiniba 200 mg un filgotiniba 100 mg grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Reimatoīdais artrīts

Placebo kontrolētos pētījumos ar fona DMARD (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 un DARWIN 2) infekciju biežums 12 nedēļu laikā filgotiniba 200 mg grupā bija 18,1%, salīdzinot ar 13,3% placebo grupā. MTX kontrolētajā pētījumā FINCH 3 infekciju biežums 24 nedēļu laikā filgotiniba 200 mg monoterapijas un 200 mg filgotiniba un MTX grupās bija attiecīgi 25,2% un 23,1%, salīdzinot ar 24,5% MTX grupā. Filgotiniba 200 mg grupas kopējais iedarbības koriģētais infekciju biežums (*exposure-adjusted incidence rate*, EAIR) visos septiņos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (2267 pacienti) bija 26,5 uz 100 iedarbības pacientgadiem (*patient-years of exposure*, PYE).

Placebo kontrolētos pētījumos ar fona DMARD nopietnu infekciju biežums 12 nedēļu laikā filgotiniba 200 mg grupā bija 1,0%, salīdzinot ar 0,6% placebo grupā. MTX kontrolētā pētījumā FINCH 3 nopietnu infekciju biežums 24 nedēļu laikā filgotiniba 200 mg monoterapijas un 200 mg filgotiniba plus MTX grupā bija attiecīgi 1,4% un 1,0%, salīdzinot ar 1,0% MTX grupā. Filgotiniba 200 mg grupas kopējais nopietno infekciju EAIR visos septiņos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (2267 pacienti) bija 1,7 uz 100 PYE. Visbiežāk konstatētā nopietnā infekcija bija pneimonija. Pie ilgstošas iedarbības nopietnu infekciju EAIR saglabājās stabils.

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ir 65 gadus veci un vecāki, nopietnu infekciju sastopamība bija lielāka.

Placebo kontrolētos pētījumos ar fona DMARD infekciozo nevēlamo blakusparādību biežums 12 nedēļu laikā 200 mg filgotiniba grupā, salīdzinot ar placebo, bija: URTI (3,3% un 1,8%), UTI (1,7% un 0,9%), pneimonija (0,6% un 0,4%) un *herpes zoster* (0,1% un 0,3%). Lielākā daļa no *herpes zoster* notikumiem bija saistīti ar vienu dermatomu un nebija nopietni. Kopējais *herpes zoster* EAIR visos septiņos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (kopā 2267 un 1647 pacienti attiecīgi 200 mg un 100 mg devām) bija 1,6 un 1,1 uz 100 PYE attiecīgi 200 mg devas grupā un 100 mg devas grupā.

Čūlainais kolīts

Nopietnu infekciju veidi čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos parasti bija līdzīgi tiem, par kuriem ziņots reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos ar filgotiniba monoterapijas grupās.

Abos placebo kontrolētajos indukcijas pētījumos nopietnu infekciju biežums bija 0,6% 200 mg filgotiniba grupā, 1,1% 100 mg filgotiniba grupā un 1,1% placebo grupā. Placebo kontrolētajā uzturošās terapijas pētījumā nopietnu infekciju biežums 200 mg filgotiniba grupā bija 1% salīdzinājumā ar 0% attiecīgajā placebo grupā. Uzturošās terapijas pētījumā 100 mg filgotiniba grupā nopietnu infekciju biežums bija 1,7% salīdzinājumā ar 2,2% attiecīgajā placebo grupā.

Oportūnistiskas infekcijas (izņemot TB)

Reimatoīdā artrīta placebo kontrolētos pētījumos ar fona DMARD 12 nedēļu laikā filgotiniba 200 mg grupā vai placebo grupā nebija oportūnistisku infekciju. MTX kontrolētajā pētījumā FINCH 3 oportūnistisko infekciju biežums 24 nedēļu laikā bija attiecīgi 0, 0,2% un 0 filgotiniba 200 mg monoterapijas, 200 mg filgotiniba kopā ar MTX un MTX grupās. Filgotiniba 200 mg grupas kopējais oportūnistisko infekciju EAIR visos septiņos 2. un 3. fāzes reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos (2267 pacienti) bija 0,1 uz 100 PYE.

Slikta dūša

Slikta dūša parasti bija pārejoša un parādījās pirmajās 24 filgotiniba terapijas nedēļās.

Kreatīnfosfokināze

No devas atkarīgā kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās notika pirmajās 12 filgotiniba terapijas nedēļās un pēc tam saglabājās stabila. 3. fāzes pētījumos (FINCH 1, 2 un 3) 24. nedēļā KFK līmeņa vidējā (SN) paaugstināšanās serumā no sākumstāvokļa, lietojot 200 mg vai 100 mg filgotinibu, bija attiecīgi -16 (449), 61 (260) un 33 (80) v/l.

Placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar fona DMARD (FINCH 1 un FINCH 2) 12 nedēļu laikā tika ziņots par KFK līmeņa paaugstināšanos $> 5 \times$ augšējā normas robeža (ANR), ko konstatēja 0,5%, 0,3% un 0,3% pacientu attiecīgi placebo, filgotiniba 200 mg un filgotiniba 100 mg grupās. Lielākā daļa paaugstināšanās gadījumu $> 5 \times$ ANR nebija nepieciešama terapijas pārtraukšana.

Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumi

Reimatoīdais artrīts

Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā DARWIN 3 no pacientiem, kuri piedalījās pētījumā DARWIN 1 (N = 497), 238 pacienti saņēma 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā vidēji 4,4 gadu laikā; no pacientiem, kuri piedalījās pētījumā DARWIN 2 (N = 242), 234 pacienti saņēma 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā vidēji 4,4 gadus. Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā FINCH 4 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā saņēma 1530 pacienti un 1199 pacienti saņēma 100 mg filgotiniba vienu reizi dienā vidēji 1,5 gadus. Filgotiniba drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds bija 2. un 3. fāzes pētījumos.

Čūlainais kolīts

Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (SELECTION LTE) pacientiem, kuri ir piedalījušies SELECTION pētījumā, pacienti saņēma 200 mg filgotiniba (N = 871), 100 mg filgotiniba (N = 157) vai placebo (N = 133) vidēji attiecīgi 55, 36 un 32 nedēļas. Filgotiniba drošuma profils bija līdzīgs SELECTION indukcijas un uzturošās terapijas pētījumos novērotajam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Filgotinibs tika ievadīts klīniskajos pētījumos vienreizējā devā un devās vienu reizi dienā līdz 450 mg bez devu ierobežojošas toksicitātes. Nevēlamās blakusparādības bija salīdzināmas ar tām, kas tika konstatētas, lietojot mazākas devas, un specifiska toksicitāte netika konstatēta. Farmakokinētikas dati pēc 100 mg filgotiniba vienas devas ievadīšanas veselām personām liecina, ka aptuveni 50% no ievadītās devas tiek izvadīti 24 stundu laikā pēc devas ievadīšanas un 90% devas tiek izvadīti 72 stundu laikā. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt, vai pacientam rodas nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi. Ārstēšana filgotiniba pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus atbalstošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa uzraudzību. Nav zināms, vai filgotinību var izvadīt ar dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA45

Darbības mehānisms

Filgotinibs ir adenozintrifosfāta (ATF) konkurējošs un atgriezenisks JAK saimes inhibitors. JAK ir intracelulāri enzīmi, kas pārraida signālus pēc citokīnu vai augšanas faktoru receptora mijiedarbības uz šūnu membrānas. JAK1 ir svarīga funkcija iekaisīgo citokīnu signālu mediēšanā, JAK2 – mielopoēzes un eritropoēzes mediēšanā, bet JAK3 ir izšķiroša loma imūnās homeostāzes un limfopoēzes gadījumā. Intracelulārajā signālceļā JAK fosforilē un aktivizē signālu pārvadītājus un transkripcijas aktivatorus (STAT), kas modulē intracelulāro aktivitāti, ieskaitot gēnu ekspresiju. Filgotinibs modulē šos signālceļus, novēršot STAT fosforilāciju un aktivāciju. Bioķīmiskajos testos filgotinibs galvenokārt inhibēja JAK1 aktivitāti un uzrādīja > 5 reizes lielāku filgotiniba iedarbību uz JAK1 salīdzinājumā ar JAK2, JAK3 un TYK2. Cilvēka šūnu testos filgotinibs daudz aktīvāk inhibēja JAK1/JAK3 mediētu signālceļu lejup heterodimērisko citokīnu receptoriem ar interleikīnu (IL)-2, IL-4 un IL-15, JAK1/2 mediēto IL-6 un ar JAK1/TYK2 mediētajiem I tipa interferoniem, ar funkcionālu selektivitāti pret citokīnu receptoriem, kas signalizē ar JAK2 vai JAK2/TYK2 pāriem. GS-829845, filgotiniba primārais metabolīts, *in vitro* testos bija aptuveni 10 reizes mazāk aktīvs nekā filgotinibs, vienlaicīgi uzrādot līdzīgu JAK1 preferenciālo inhibējošo aktivitāti. *In vivo* žurku modelī kopējo farmakodinamisko efektu galvenokārt noteica metabolīts.

Farmakodinamiskā iedarbība

IL-6 inducētas STAT1 fosforilācijas inhibīcija

Filgotiniba lietošana izraisīja no devas atkarīgu IL-6 inducētas STAT1 fosforilācijas inhibīciju veselu personu asinīs. Filgotiniba lietošana neietekmēja ar JAK2 saistīto GM-CSF inducēto STAT5 fosforilāciju.

Imūnglobulīni

FINCH 1, 2 un 3 pētījumos seruma IgG, IgM un IgA vērtību mediānie un starpkvartīļu diapazoni lielākoties saglabājās normālā atsauces diapazona robežās 24 nedēļas pēc filgotiniba terapijas uzsākšanas pacientiem ar reimatoīdo artrītu un 58 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas pacientiem ar čūlaino kolītu.

Hematoloģiskā iedarbība

FINCH 1, 2 un 3 pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu ārstēšana ar filgotinību bija saistīta ar nelielu, īslaicīgu vidējā absolūtā limfocītu skaita (ALS) palielināšanos, kas saglabājās normālā atsauces diapazona robežās un pakāpeniski atgriezās sākotnējā līmenī vai tuvu tam, turpinot ārstēšanu līdz 12. nedēļai. FINCH 1, 2 un 3 pētījumos mediānās hemoglobīna vērtības bija stabilas normālā diapazona robežās 24 nedēļas pēc filgotiniba terapijas uzsākšanas. Neliels trombocītu skaita mediānās vērtības samazinājums notika filgotiniba terapijas pirmajās 4 nedēļās un pēc tam saglabājās stabils 24 nedēļas. Mediānais trombocītu skaits saglabājās normālā diapazona robežās.

SELECTION pētījumā pacientiem ar čūlaino kolītu mediānās hemoglobīna vērtības bija stabilas 58 nedēļu garumā, lietojot filgotinību.

C reaktīvais proteīns

C reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa pazemināšanās serumā tika konstatēta jau 2 nedēļas pēc filgotinība terapijas uzsākšanas un turpinājās 24 ārstēšanas nedēļas pacientiem ar reimatoīdo artrītu un 58 nedēļas pacientiem ar čūlaino kolītu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Filgotinība efektivitāti un drošumu pēc lietošanas vienu reizi dienā novērtēja trīs 3. fāzes pētījumos (FINCH 1, 2 un 3). Tie bija randomizēti, dubultmaskēti, daudzcentru pētījumi pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēts saskaņā ar Amerikas Reimatologu koledžas (ACR)/Eiropas līgas pret reumatismu (EULAR) 2010. gada kritērijiem.

FINCH 1 bija 52 nedēļu ilgs pētījums, kurā piedalījās 1755 pacienti ar reimatoīdo artrītu, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz MTX. Pacienti saņēma 200 mg filgotinība vienu reizi dienā, 100 mg filgotinība vienu reizi dienā, adalimumabu ik pēc 2 nedēļām vai placebo, kas visi papildināja stabilu fona MTX terapiju. Pētījuma 24. nedēļā pacienti, kuri saņēma placebo, tika atkārtoti iedalīti 100 mg vai 200 mg filgotinība vienu reizi dienā lietošanas grupā pēc nejaušības principa līdz 52. nedēļai. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ACR20 atbildes reakciju.

FINCH 2 bija 24 nedēļu ilgs pētījums, kurā piedalījās 448 pacienti ar reimatoīdo artrītu, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz bDMARD terapiju. Pacienti saņēma 200 mg filgotinība vienu reizi dienā, 100 mg filgotinība vienu reizi dienā vai placebo, visiem nodrošinot pastāvīgu parasto sintētisko DMARD fona devu (csDMARD: MTX, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns vai leflunomīds). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ACR20 atbildes reakciju.

FINCH 3 bija 52 nedēļu ilgs pētījums, kurā piedalījās 1249 pacienti ar reimatoīdo artrītu, kuri iepriekš nebija ārstēti ar MTX. Pacienti saņēma 200 mg filgotinība vienu reizi dienā kopā ar MTX vienu reizi nedēļā, 100 mg filgotinība vienu reizi dienā kopā ar MTX vienu reizi nedēļā, 200 mg filgotinība (monoterapija) vienu reizi dienā vai MTX (monoterapija) vienu reizi nedēļā. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 24. nedēļā sasniedza ACR20 atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija

Lielāks atbildes reakcijas rādītājs salīdzinājumā ar placebo vai MTX tika konstatēts 2. nedēļā attiecībā uz ACR20, un atbildes reakcija tika saglabāta līdz 52. nedēļai.

Ārstēšana ar 200 mg filgotinība izraisīja uzlabojumus visos atsevišķos ACR komponentos, tai skaitā jutīgu un pietūkušu locītavu skaitā, pacienta un ārsta vispārējā novērtējumā, veselības novērtējuma anketas invaliditātes indeksā (HAQ-DI), sāpju novērtējumā un paaugstinātas jutības CRP, salīdzinājumā ar placebo vai MTX. Divos 3. fāzes pētījumos (FINCH 1 un FINCH 2) salīdzinājumus (pret placebo) veica papildus MTX vai csDMARD (skatīt iepriekš).

Zema slimības aktivitāte un remisija

Visos 3. fāzes pētījumos nozīmīgi lielāka ar 200 mg filgotinību un MTX vai citu csDMARD ārstēto pacientu daļa 12. un 24. nedēļā sasniedza zemu slimības aktivitāti un/vai remisiju (DAS28-CRP \leq 3,2 un DAS28-CRP $<$ 2,6), salīdzinot ar placebo vai MTX. Filgotinība 200 mg deva nebija mazāk iedarbīga par adalimumabu 12. nedēļā attiecībā uz DAS28-CRP \leq 3,2 pētījumā FINCH 1 (3. tabula).

3. tabula. Klīniskā atbildes reakcija 12., 24. un 52. nedēļā FINCH 1, 2 un 3 pētījumos

Terapija	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ar MTX neārstēti			
	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
Nedēļa											
ACR20 (pacientu procentuālā daļa)											
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 (pacientu procentuālā daļa)											
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 (pacientu procentuālā daļa)											
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 (pacientu procentuālā daļa)											
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 (pacientu procentuālā daļa)											
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, izmaiņas no sākumstāvokļa (vidēji)											
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: adalimumabs; bDMARD: bioloģiskais DMARD; csDMARD: parastais sintētiskais DMARD; DMARD: slimību modificējošas pretreimatisma zāles; FIL: filgotinibs; IR: neatbilstoša atbildes reakcija; mono: monoterapija; MTX: metotreksāts; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo (salīdzinot ar MTX pētījumā FINCH 3) (statistiski nozīmīga atšķirība ar multiplīcītes korekciju).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo (salīdzinot ar MTX pētījumā FINCH 3) (nominālā p-vērtība)

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar adalimumabu pētījumā FINCH 1 (līdzvērtīgas iedarbības tests, statistiski nozīmīga atšķirība ar multiplīcītes korekciju) (analizēts DAS28-CRP ≤ 3,2 un < 2,6 tikai pāra salīdzinājumos).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar adalimumabu pētījumā FINCH 1 (līdzvērtīgas iedarbības tests, nominālā p-vērtība) (analizēts attiecībā uz DAS28-CRP ≤ 3,2 un < 2,6 tikai pāra salīdzinājumos).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar adalimumabu pētījumā FINCH 1 (pārākuma tests, nominālā p-vērtība) (analizēts attiecībā uz ACR20/50/70 un DAS28-CRP ≤ 3,2 un < 2,6 tikai pāra salīdzinājumos).

Piezīme. Salīdzinājumus veica, lietojot stabilu MTX (FINCH 1) vai csDMARD (FINCH 2) fonu.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

Locītavu strukturālo bojājumu progresēšanas kavēšana tika novērtēta, lietojot modificēto kopējo Šārpa skalas rādītāju (*modified Total Sharp Score*, mTSS) un tās komponentus, erozijas rādītāju un locītavu spraugas sašaurināšanās rādītāju, 24. un 52. nedēļā FINCH 1 un FINCH 3 pētījumos.

Pacientiem, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz MTX, terapija ar filgotinibu un MTX izraisīja statistiski nozīmīgu locītavu strukturālo bojājumu progresēšanas kavēšanu, salīdzinot ar placebo un MTX terapiju 24. nedēļā (4. tabula). Erozijas un locītavu spraugas sašaurināšanās rādītāju analīze atbilda kopējiem rezultātiem.

4. tabula. Radiogrāfiskā atbildes reakcija 24. un 52. nedēļā FINCH 1 un 3 pētījumos

Terapija	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Ar MTX neārstēti			
	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
Nedēļa								
Modificētais kopējais Šārpa skalas rādītājs (mTSS), vidējās (SN) izmaiņas no sākumstāvokļa								
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)
Pacientu īpatsvars, kuriem nekonstatēja radiogrāfisku progresēšanu^a								
24	88% ^{**}	86%	86%	81%	81% [†]	77%	83% [†]	72%
52	88%	81%	82%	-	81% ^{††}	76%	77%	71%

ADA: adalimumabs; FIL: filgotinibs; IR: neatbilstoša atbildes reakcija; mono: monoterapija; MTX: metotreksāts; PBO: placebo.

a Nav progresēšanas, kas definēta kā mTSS izmaiņas ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo (statistiski nozīmīga atšķirība ar multiplīcītes korekciju).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo (salīdzinot ar MTX pētījumā FINCH 3) (nominālā p-vērtība)

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

Ārstēšana ar 200 mg filgotiniba izraisīja ievērojamu fizisko funkciju uzlabošanu, vērtējot pēc sākumstāvokļa HAQ-DI izmaiņām (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Vidējās HAQ-DI izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli 12., 24. un 52. nedēļā pētījumos FINCH 1, 2 un 3

Terapija	Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Ar MTX neārstēti			
	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
Nedēļa											
Veselības novērtējuma anketas invaliditātes indekss (HAQ-DI)											
Sākumstāvokļa rādītājs	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: adalimumabs; bDMARD: bioloģiskais DMARD; csDMARD: parastais sintētiskais DMARD; DMARD: slimību modificējošas pretreimatisma zāles; FIL: filgotinibs; IR: neatbilstoša atbildes reakcija; mono: monoterapija; MTX: metotreksāts; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo (statistiski nozīmīga atšķirība ar multiplīcītes korekciju).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 salīdzinājumā ar placebo (salīdzinot ar MTX pētījumā FINCH 3) (nominālā p-vērtība)

Veselības stāvoklis tika novērtēts ar saīsināto veselības stāvokļa aptauju (SF-36). Pacienti, kurus ārstēja ar 200 mg filgotiniba kopā ar MTX vai citu csDMARD, 12. un 24. nedēļā konstatēja skaitliski lielāku SF-36 fiziskā komponenta kopējā rezultāta un hronisko slimību terapijas-noguruma funkcionālā novērtējuma rezultāta (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*, FACIT-F) uzlabojumu attiecībā pret sākumstāvokli, salīdzinot ar placebo kopā ar MTX/csDMARD vai MTX.

Ilgtermiņa efektivitāte

Ilgtermiņa 2. fāzes atklātā pagarinājuma pētījumā (DARWIN 3) konstatēja ilgstošu un noturīgu atbildes reakciju, no kurām ACR20/50/70 atbildes reakcija saglabājās līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba monoterapijas veidā vai kombinācijā ar MTX.

Čūlainais kolīts

Filgotiniba efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi dienā, tika novērtēts randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, kombinētā 2.b/3. fāzes pētījumā (SELECTION) pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (Mayo klīnikas rādītājs (*Mayo Clinic Score*, MCS) no 6 līdz 12; endoskopijas apakšrādītājs ≥ 2 ; rektālās asiņošanas apakšrādītājs ≥ 1 ; defekācijas biežuma apakšrādītājs ≥ 1 ; ārsta vispārējā novērtējuma apakšrādītājs ≥ 2). SELECTION pētījumā bija iekļauti divi indukcijas pētījumi (UC-1 un UC-2), kuriem sekoja uzturošās terapijas pētījums (UC-3), un kopējais terapijas ilgums bija 58 nedēļas. Pacienti bija atļauts vienlaicīgi nemainīgās devās lietot terapiju čūlainā kolīta ārstēšanai, tai skaitā iekšķīgi lietojamus aminosalicilātus, iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus (prednizona ekvivalenta deva līdz 30 mg dienā) un imūnmodulatorus (azatioprīns, 6-MP vai metotreksāts).

UC-1 bija 11 nedēļu ilgš indukcijas pētījums, kurā piedalījās 659 pacienti ar čūlaino kolītu, kuri iepriekš nebija ārstēti ar bioloģisko terapiju un kuriem bija novērota nepietiekama atbildes reakcija, zudusi atbildes reakcija vai nepanesība pret kortikosteroīdiem vai imūnmodulatoriem. Pacienti saņēma 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā (N = 245), 100 mg filgotiniba vienu reizi dienā (N = 277) vai placebo (N = 137). Sākumstāvoklī 56% pacientu endoskopijas apakšrādītājs bija 3; 24% saņēma tikai iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, 23% tikai imūnmodulatorus, 7% kortikosteroīdus un imūnmodulatorus, bet 47% nesaņēma ne kortikosteroīdus, ne imūnmodulatorus.

UC-2 bija 11 nedēļu ilgš indukcijas pētījums, kurā piedalījās 689 pacienti ar čūlaino kolītu, kuri bija iepriekš ārstēti ar bioloģisko terapiju un kuriem bija novērota nepietiekama atbildes reakcija, zudusi atbildes reakcija vai nepanesība pret audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*, TNF) blokatoru vai vedolizumabu. Pacienti saņēma 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā (N = 262), 100 mg filgotiniba vienu reizi dienā (N = 285) vai placebo (N = 142). Sākumstāvoklī 78% pacientu endoskopijas apakšrādītājs bija 3; 85% bija iepriekš nesekmīgi ārstēti ar vismaz 1 TNF blokatoru, 52% bija nesekmīgi ārstēti ar vedolizumabu un 43% bija nesekmīgi ārstēti ar vismaz 1 TNF blokatoru un vedolizumabu; 36% saņēma tikai iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, 13% tikai imūnmodulatorus, 10% kortikosteroīdus un imūnmodulatorus, bet 41% nesaņēma ne kortikosteroīdus, ne imūnmodulatorus.

Primārais mērķa kritērijs UC-1 un UC-2 pētījumos bija to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisko remisiju 10. nedēļā. Klīniskā remisija tika definēta kā MCS endoskopijas apakšrādītājs 0 vai 1 (endoskopijas apakšrādītājs 0 tika definēts kā normāls stāvoklis vai neaktīva slimība, bet apakšrādītājs 1 tika definēts kā eritēmas esamība, samazināts vēnu zīmējums un nenoturība), rektālās asiņošanas apakšrādītājs 0 (bez rektālās asiņošanas) un defekācijas biežuma apakšrādītāja samazinājums par vismaz vienu punktu salīdzinājumā ar sākumstāvokli, lai sasniegtu 0 vai 1. Galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju vidū bija MCS remisija, endoskopiska remisija un histoloģiska remisija 10. nedēļā.

UC-3 bija 47 nedēļu ilgš uzturošās terapijas pētījums, kurā piedalījās 558 pacienti ar čūlaino kolītu, kuri ar filgotinību sasniedza klīnisko atbildes reakciju vai remisiju UC-1 (N = 320) vai UC-2 (N = 238) pētījuma 10. nedēļā. Klīniskā atbildes reakcija tika definēta kā MCS samazinājums par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli, vienlaikus sasniedzot arī rektālās asiņošanas apakšrādītāja samazinājumu par ≥ 1 punktu vai absolūto rektālās asiņošanas apakšrādītāju 0 vai 1. Pacienti tika atkārtoti randomizēti 11. nedēļā, lai saņemtu nozīmēto filgotiniba devu vai placebo līdz 58. nedēļai. Tāpat kā pētījumos UC-1 un UC-2 pacientiem bija atļauts iekšķīgi lietot aminosalicilātus vai imūnmodulatorus nemainīgās devās; tomēr kortikosteroīdu lietošana bija jāsamazina trīs nedēļu laikā pēc dalības uzsākšanas pētījumā. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisko remisiju 58. nedēļā. Galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju vidū bija MCS remisija, noturīga klīniskā remisija, 6 mēnešus ilga klīniskā remisija bez kortikosteroīdiem, endoskopiska remisija un histoloģiska remisija 58. nedēļā.

Klīniskie rezultāti

UC-1 un UC-2 pētījumos no pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba, 10. nedēļā būtiski lielāka daļa bija sasnieguši klīnisko remisiju salīdzinājumā ar placebo grupu (6. tabula). No pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar bioloģisko terapiju (UC-1) un kuri saņēma 200 mg filgotiniba, 10. nedēļā būtiski lielāka daļa bija sasnieguši MCS remisiju, endoskopisku remisiju un histoloģisku remisiju salīdzinājumā ar placebo grupu (6. tabula).

Ne UC-1, ne UC-2 pētījumā 100 mg filgotiniba grupā efektivitāte 10. nedēļā nebija statistiski nozīmīga salīdzinājumā ar placebo grupu.

6. tabula. Pacientu īpatsvars, kuri indukcijas pētījumu UC-1 un UC-2 10. nedēļā ir sasnieguši efektivitātes mērķa kritērijus

Mērķa kritērijs n (%)	UC-1 Iepriekš neārstēti ar bioloģisko terapiju N = 659			UC-2 Iepriekš ārstēti ar bioloģisko terapiju ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Ārstēšanas atšķirība un 95% TI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Ārstēšanas atšķirība un 95% TI
Klīniskā 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
Nesekmīga ārstēšana gan ar TNF, gan vedolizumabu ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
MCS remisija^d	60 (24,5%)	17 (12,4%)	12,1% (3,8%, 20,4%) p = 0,0053	25 (9,5%)	6 (4,2%)	5,3% (-0,1%, 10,7%)
Endoskopiska 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%)
Histoloģiska 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%)

TI: ticamības intervāls; FIL: filgotinibs; MCS: Mayo klīniskais rādītājs.

a Iepriekš ārstēti ar bioloģisko terapiju = pacienti, kuriem iepriekš bija novērota nepietiekama atbildes reakcija, zudusi atbildes reakcija vai nepanesība pret TNF blokatoru vai vedolizumabu.

b Primārais mērķa kritērijs. Klīniskā remisija tika definēta kā MCS endoskopijas apakšrādītājs 0 vai 1 (endoskopijas apakšrādītājs 0 tika definēts kā normāls stāvoklis vai neaktīva slimība, bet apakšrādītājs 1 tika definēts kā eritēmas esamība, samazināts vēnu zīmējums un nenoturība), rektālās asiņošanas apakšrādītājs 0 (bez rektālās asiņošanas) un defekācijas biežuma apakšrādītāja samazinājums par vismaz vienu punktu salīdzinājumā ar sākumstāvokli, lai sasniegtu 0 vai 1.

c Apakšgrupas analīze par pacientiem, kas iepriekš nesekmīgi ārstēti gan ar TNF blokatoru, gan vedolizumabu.

d MCS remisija tika definēta kā MCS ≤ 2, kur neviens no atsevišķajiem apakšrādītājiem nav > 1.

e Endoskopiska remisija tika definēta kā MCS endoskopijas apakšrādītājs 0.

f Histoloģiska remisija tika novērtēta, lietojot Gebouza histoloģiskos rādītājus, un tika definēta šādi: 0. pakāpe ≤ 0,3; 1. pakāpe ≤ 1,1; 2.a pakāpe ≤ 2A,3; 2.b pakāpe 2B,0; 3. pakāpe 3,0; 4. pakāpe 4,0; 5. pakāpe 5,0.

UC-1 un UC-2 pētījumos pacientu īpatsvars, kuri 10. nedēļā bija sasnieguši klīnisku atbildes reakciju, bija attiecīgi 66,5% un 53,1% no pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba, salīdzinājumā ar attiecīgi 46,7% un 17,6% no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Uzturošās terapijas pētījumā (UC-3) no pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba vai 100 mg filgotiniba, 58. nedēļā būtiski lielāka daļa bija sasnieguši klīnisko remisiju salīdzinājumā ar placebo grupu. Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisko remisiju, ir parādīts 7. tabulā. No pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba, 58. nedēļā būtiski lielāka daļa bija sasnieguši MCS remisiju, noturīgu klīnisko remisiju, 6 mēnešu ilgu klīnisko remisiju bez kortikosteroīdiem, endoskopisku remisiju un histoloģisku remisiju salīdzinājumā ar placebo grupu.

Galvenie sekundārie efektivitātes rezultāti ārstēšanai ar 100 mg filgotiniba 58. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi salīdzinājumā ar placebo grupu.

7. tabula. Pacientu īpatsvars, kuri uzturošās terapijas pētījuma UC-3 58. nedēļā bija sasnieguši efektivitātes mērķa kritērijus

Mērķa kritērijs n (%)	Indukcijas FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Ārstēšanas atšķirība un 95% TI
Klīniskā remisija^{a, b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%, 35,9%) p < 0,0001
Iepriekš neārstēti ar bioloģisko terapiju	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Iepriekš ārstēti ar bioloģisko terapiju	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
MCS remisija^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%, 35,0%) p < 0,0001
Noturīga klīniskā remisija^{d, b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%, 20,6%) p = 0,0024
Iepriekš neārstēti ar bioloģisko terapiju	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Iepriekš ārstēti ar bioloģisko terapiju	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
6 mēnešus ilga klīniskā remisija bez kortikosteroīdiem^{e, b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%, 33,9%) p = 0,0055
Iepriekš neārstēti ar bioloģisko terapiju	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Iepriekš ārstēti ar bioloģisko terapiju	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Endoskopiska remisija^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%, 17,1%) p = 0,0157
Histoloģiska remisija^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%, 35,2%) p < 0,0001

TI: ticamības intervāls; FIL: filgotinibs; MCS: Mayo klīniskais rādītājs.

- a Primārais mērķa kritērijs. Klīniskā remisija tika definēta kā MCS endoskopijas apakšrādītājs 0 vai 1 (endoskopijas apakšrādītājs 0 tika definēts kā normāls stāvoklis vai neaktīva slimība, bet apakšrādītājs 1 tika definēts kā eritēmas esamība, samazināts vēnu zīmējums un noturība), rektālās asiņošanas apakšrādītājs 0 (bez rektālās asiņošanas) un defekācijas biežuma apakšrādītāja samazinājums par vismaz vienu punktu salīdzinājumā ar sākumstāvokli, lai sasniegtu 0 vai 1.
- b Apakšgrupas analīze par pacientu dalību pētījumā UC-1 (iepriekš neārstēti ar bioloģisko terapiju) vai UC-2 (iepriekš ārstēti ar bioloģisko terapiju; TNF blokators un/vai vedolizumabs).
- c MCS remisija tika definēta kā MCS ≤ 2, kur neviens no atsevišķajiem apakšrādītājiem nav > 1.
- d Noturīga klīniskā remisija tika definēta kā klīniskā remisija gan 10. nedēļā, gan 58. nedēļā.
- e 6 mēnešu ilga klīniskā remisija bez kortikosteroīdiem tika definēta kā klīniskā remisija 58. nedēļā pacientiem, kuri lietoja kortikosteroīdus UC-3 sākumstāvoklī un nesaņēma kortikosteroīdus vismaz 6 mēnešus pirms 58. nedēļas.
- f Endoskopiska remisija tika definēta kā MCS endoskopijas apakšrādītājs 0.
- g Histoloģiska remisija tika novērtēta, lietojot Gebouza histoloģiskos rādītājus, un tika definēta šādi: 0. pakāpe ≤ 0,3; 1. pakāpe ≤ 1,1; 2. pakāpe ≤ 2A,3; 2. b pakāpe 2B,0; 3. pakāpe 3,0; 4. pakāpe 4,0; 5. pakāpe 5,0.

Endoskopiska atbildes reakcija

Endoskopiska atbildes reakcija tika definēta kā endoskopijas apakšrezultāts 0 vai 1. Pacientu īpatsvars, kuri UC-1 un UC-2 pētījumos 10. nedēļā sasniedza endoskopisku atbildes reakciju, bija attiecīgi 33,9% un 17,2% no pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba, salīdzinājumā ar attiecīgi 20,4% un 7,7% no

pacienti, kuri saņēma placebo. UC-3 pētījumā 40,7% no pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba, 58. nedēļā bija sasnieguši endoskopisku atbildes reakciju salīdzinājumā ar 15,3% no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes (Health-related quality of life, HRQoL) rezultāti

Pacienti, kuri saņēma 200 mg filgotiniba, ziņoja par kopējā rādītāja un visu četru jomu rādītāju pieaugumu (uzlabojumiem) iekaisīgu zarnu slimību anketā (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*), zarnu simptomi, sistēmiskās funkcijas, emocionālās funkcijas un sociālās funkcijas) UC-1 un UC-2 pētījumu 10. nedēļā un UC-3 pētījuma 58. nedēļā.

Ilgtermiņa pagarinājuma pētījums

Pacientiem, kuri nesasniedza klīnisku atbildes reakciju vai remisiju UC-1 vai UC-2 pētījuma 10. nedēļā, bija iespēja atklāti saņemt 200 mg filgotiniba SELECTION LTE pētījumā. Pēc 12 nedēļu papildu ārstēšanas ar 200 mg filgotiniba SELECTION LTE pētījumā UC-1 un UC-2 pētījumu pacientu īpatsvars, kuri bija sasnieguši daļēju MCS remisiju, bija attiecīgi 17,1% (12/70) un 16,7% (15/90), un daļēju MCS atbildes reakciju bija sasnieguši attiecīgi 65,7% (46/70) un 62,2% (56/90) pacientu. Daļēja MCS remisija tika definēta kā daļējs MCS ≤ 1 , bet daļēja MCS atbildes reakcija tika definēta kā daļējs MCS samazinājums ≥ 2 un vismaz 30% samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokļa rādītāju, vienlaikus sasniedzot arī rektālās asiņošanas apakšrādītāja samazinājumu par ≥ 1 vai absolūto rektālās asiņošanas apakšrādītāju 0 vai 1.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt filgotiniba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās hroniska idiopātiska artrīta (tai skaitā reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondiloartrītu, psoriātisko artrītu un juvenīlo idiopātisko artrītu) un čūlainā kolīta ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas filgotinibs ātri uzsūcās, un tā mediānā maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 2 līdz 3 stundas pēc vairāku devu lietošanas. Tā galvenā metabolīta GS-829845 mediānā maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 5 stundas pēc vairāku devu lietošanas. Filgotiniba un GS-829845 iedarbības (AUC) un C_{max} vērtības bija līdzīgas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar reimatoīdo artrītu un čūlaino kolītu. Filgotiniba un GS-829845 iedarbības (AUC) un C_{max} vērtības ir proporcionālas devai terapeitisko devu diapazonā. Filgotiniba līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 2–3 dienu laikā ar nenozīmīgu uzkrāšanos pēc lietošanas vienu reizi dienā. GS-829845 līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 4 dienās ar aptuveni divkārtu uzkrāšanos pēc filgotiniba devas lietošanas vienu reizi dienā.

Lietojot filgotinibu kopā ar pārtiku ar augstu vai zemu tauku saturu, nekonstatēja klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Filgotinibu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Filgotiniba un GS-829845 iedarbība līdzsvara koncentrācijā ir sniegta 8. tabulā.

8. tabula. Filgotiniba un GS-829845 vairāku devu farmakokinētiskie rādītāji pēc 200 mg filgotiniba iekšķīgas lietošanas kopā ar uzturu vai bez tā pacientu populācijās

Rādītājs Vidējais (%CV)	Reimatoīdais artrīts ^a		Čūlainais kolīts ^b	
	Filgotinibs ^c	GS-829845 ^d	Filgotinibs	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: variācijas koeficients.

- a No intensīvām farmakokinētikas analīzēm pētījumos FINCH 1, FINCH 2 un FINCH 3 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā.
b No intensīvām farmakokinētikas analīzēm pētījumā SELECTION čūlainā kolīta pacientiem, kuri saņēma 200 mg filgotiniba vienu reizi dienā.
c N = 37
d N = 33
e N = 13
f N = 12
g N = 11

Izkliede

Filgotiniba un GS-829845 saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem ir vāja (attiecīgi 55–59% un 39–44%). Filgotiniba asins-plazmas attiecība bija no 0,85 līdz 1,1, kas norāda, ka nepastāv preferenciāla filgotiniba un GS-829845 izkliede asins šūnās. Filgotinibs un GS-829845 ir P-gp transportvielas substrāti.

Biotransformācija

Filgotinibs plaši metabolizējas organismā, un aptuveni 9,4% un 4,5% no iekšķīgi lietotās devas attiecīgi konstatē neizmainītā veidā urīnā un fēcēs. Filgotinibu galvenokārt metabolizē CES2 un mazākā mērā – CES1 enzīmi. Gan CES2, gan CES1 veido GS 829845 – aktīvu cirkulējošo metabolītu, kas ir aptuveni 10 reizes vājāks nekā pamatsavienojums. Klīniskā farmakoloģiskā pētījumā filgotinibs un GS 829845 veidoja lielāko daļu no plazmā cirkulējošās radioaktīvi iezīmētās vielas (attiecīgi 2,9% un 92%). Citi nozīmīgi metabolīti netika identificēti.

Tā kā gan filgotinibs, gan GS-829845 izraisa efektivitāti, to iedarbība tika apvienota vienā parametrā AUC_{eff}. AUC_{eff} ir filgotiniba un GS-829845 AUC summa, kas koriģēta atbilstoši to attiecīgajam molekulārajam svaram un potencei.

Eliminācija

Aptuveni 87% no ievadītās devas izdalījās ar urīnu filgotiniba un tā metabolītu veidā, bet aptuveni 15% no devas izdalījās ar fēcēm. GS-829845 veidoja attiecīgi aptuveni 54% un 8,9% no urīnā un fēcēs konstatētās devas. Filgotiniba un GS-829845 vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija attiecīgi aptuveni 7 un 19 stundas.

Citas īpašas pacientu populācijas

Ķermeņa masa, dzimums, rase un vecums

Ķermeņa masai, dzimumam, rasei un vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz filgotiniba vai GS-829845 farmakokinētiku (AUC).

Gados vecāki cilvēki

Vidējā filgotiniba un GS-829845 iedarbība (AUC un C_{max}) nebija klīniski nozīmīgi atšķirīga gados vecākiem pacientiem ≥ 65 gadu vecumā un pieaugušiem pacientiem vecumā līdz < 65 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Personām ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 60 līdz < 90 ml/min) filgotiniba un GS-829845 farmakokinētika netika ietekmēta. Personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 līdz < 60 ml/min) konstatēja filgotiniba un GS-829845 iedarbības (AUC) un kombinētās iedarbības AUC_{eff} (≤ 2 reizes) palielināšanos. Personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 15 līdz < 30 ml/min) filgotiniba iedarbība (AUC) palielinājās 2,2 reizes, bet GS-829845 iedarbība palielinājās ievērojami – 3,5 reizes, radot trīskāršu AUC_{eff} palielinājumu. Filgotiniba farmakokinētika nav pētīta personām ar nieru slimību beigu stadijā (CrCl < 15 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas filgotiniba un GS-829845 individuālā iedarbībā (AUC) vai kombinētā iedarbībā (AUC_{eff}) personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase). Filgotiniba farmakokinētika nav pētīta personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase).

Filgotiniba iedarbība uz citām zālēm

Iespējamā mijiedarbība starp filgotinību un vienlaicīgi lietotajām zālēm ir uzskaitīta 9. tabulā (pieaugums ir norādīts kā “↑”, samazinājums kā “↓” un nemainīgs kā “↔”; bez ietekmes robežas ir 70–143%, ja vien nav citādi norādīts).

9. tabula. Mijiedarbības pētījumi ar filgotinību¹

Zāles pa terapijas jomām/iespejamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. AUC, C _{max} vidējās procentuālās izmaiņas	Ieteikums par vienlaicīgu lietošanu ar filgotinību
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā) ² (P-gp indukcija)	Filgotinibs: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C _{max} : ↓ 19% AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33%	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols (200 mg vienreizēja deva) ³ (P-gp inhibīcija)	Filgotinibs: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21%	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
KUŅĀ SKĀBES LĪMENI PAZEMINOŠIE LĪDZEKĻI		
Famotidīns (40 mg divreiz dienā) ² (Palielina kuņģa skābes pH)	Filgotinibs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama

Zāles pa terapijas jomām/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. AUC, C_{max} vidējās procentuālās izmaiņas	Ieteikums par vienlaicīgu lietošanu ar filgotinibu
Omeprazols (40 mg vienu reizi dienā) ² (Palielina kuņģa skābes pH)	Filgotinibs: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Atorvastatīni (40 mg viena deva) ⁴ (CYP3A4/ OATP/BCRP inhibīcija)	Atorvastatīns: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hidroksi-atorvastatīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
Pravastatīns (40 mg viena deva) ⁴ (OATP inhibīcija)	Pravastatīns: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
Rosuvastatīns (10 mg viena deva) ⁴ (OATP un BCRP inhibīcija)	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
PERORĀLIE PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns (850 mg vienreizēja deva) ⁴ (OCT2, MATE1 un MATE-2K inhibīcija)	Metformīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols (0,03 mg vienreizēja deva)/levonorgestrels (0,15 mg vienreizēja deva) ⁴	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrels: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama
SEDATĪVIE/HIPNOTISKIE LĪDZEKĻI		
Midazolāms (2 mg vienreizēja deva) ^{4,5} (CYP3A4 inhibīcija)	Midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, devas pielāgošana nav nepieciešama

GS-829845: filgotiniba primārais metabolīts.

1 Visi mijiedarbības pētījumi veikti ar veseliem brīvprātīgajiem.

2 Pētījums veikts ar filgotiniba 200 mg vienreizēju devu.

3 Pētījums veikts ar filgotiniba 100 mg vienreizēju devu.

4 Pētījums veikts ar filgotiniba 200 mg devu vienu reizi dienā.

5 Bioekvivalences robežas midazolāmam un 1'OH-midazolāmam ir 80–125%.

6 Tā kā gan filgotinibs, gan GS-829845 izraisa efektivitāti, to iedarbība tika apvienota vienā parametrā – AUC_{eff}. AUC_{eff} ir filgotiniba un GS-829845 AUC apvienojums, kas koriģēts atbilstoši to attiecīgajam molekulārajam svaram un potencei.

Filgotiniba iespējamā ietekme uz citām zālēm

In vitro dati liecina, ka filgotinibs un GS-829845 neinhibē šādu enzīmu darbību: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 un UGT2B7. Filgotiniba potenciāls *in vivo* inducēt CYP2B6 konstitutīvo androstāna receptora (CAR) mediētu metabolismu nav

zināms. No *in vitro* datiem nevar izdarīt secinājumu par filgotiniba spēju inhibēt vai inducēt CYP1A2. *In vivo* dati neliecināja par CYP3A4 mediētā metabolisma inhibīciju vai indukciju.

In vitro pētījumi liecina, ka filgotinibs un GS-829845 klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 vai OAT4 inhibitori.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Filgotiniba kancerogēno potenciālu novērtēja 6 mēnešus ilgā rasH2 transgēno peļu pētījumā un 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām. Filgotinibs nebija kancerogēns pelēm devā līdz 150 mg/kg dienā, kas atbilst aptuveni 25 un 12 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, lietojot attiecīgi 100 mg un 200 mg devu vienu reizi dienā. Divus gadus ilgā pētījumā ar žurkām filgotiniba terapija palielināja labdabīgu Leidiga šūnu audzēju sastopamību un samazināja latento periodu, lietojot augstāko devu 45 mg/kg dienā (iedarbība, kas aptuveni 4,2 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot 200 mg vienu reizi dienā). Šīs atrades klīniskā nozīme ir maza.

Filgotinibam nekonstatēja mutagēnu vai klastogēnu iedarbību *in vitro* bakteriālajā reverso mutāciju testā, *in vitro* hromosomu aberāciju testā un *in vivo* žurku mikro kodolu testā.

Nevēlamas atrades attiecībā uz priekšzobu ameloblastu deģenerāciju/nekrozi tika konstatētas žurkām, ja iedarbība bija 21–28 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot 200 mg filgotiniba devu, bet iedarbības robežas nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenī (*no-observed adverse effect levels*, NOAEL) bija no 3,5 līdz 8 reizēm. Šīs dentālās atrades nozīmīgums cilvēkam tiek uzskatīts par nelielu, jo atšķirībā no pieaugušiem pacientiem ameloblasti žurkām saglabājas brieduma vecumā, lai nodrošinātu nepārtrauktu priekšējo zobu augšanu visa mūža garumā.

Pēc filgotiniba lietošanas žurkām un suņiem tika konstatēta traucēta spermatogēnēze un histopatoloģiska ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (sēkliniekiem un sēklinieka piedēkli). NOAEL suņiem (visjutīgākajai sugai) iedarbības robeža ir 2,7 reizes lielāka, salīdzinot ar 200 mg vienu reizi dienā cilvēkiem. Histoloģiskās iedarbības smagums bija atkarīgs no devas. Mazākas iedarbības līmenī ietekme uz spermatogēnēzi un histopatoloģiskā ietekme nebija pilnībā atgriezeniska, ja iedarbības robeža bija aptuveni 7 līdz 9 reizes lielāka, nekā lietojot cilvēkiem 200 mg vienu reizi dienā.

Embrija un augļa attīstības pētījumi ar žurkām un trušiem pierādīja embrioletalitāti un teratogenitāti, ja iedarbība bija līdzvērtīga 200 mg filgotiniba devai vienu reizi dienā cilvēkiem. Visos filgotiniba devu līmeņos konstatēja viscerālas un skeleta malformācijas un/vai novirzes.

Grūsnām žurku mātītēm ievadīja 25, 50 un 100 mg/kg filgotiniba dienā. Visos devu līmeņos konstatēja ar devu saistītu iekšējās hidrocefālijas, paplašinātu urīnvadu un vairāku skriemeļu anomāliju biežuma pieaugumu. Lietojot devu 100 mg/kg dienā, konstatēja augļa agrīnās un vēlīnās rezorbcijas pieaugumu, kā arī dzīvotspējīgo augļu skaita samazināšanos. Turklāt samazinājās augļa ķermeņa svars.

Lietojot devu 60 mg/kg dienā, filgotinibs izraisīja trušiem viscerālas malformācijas galvenokārt plaušās un sirds un asinsvadu sistēmā. Lietojot 25 un 60 mg/kg dienā, filgotinibs izraisīja skeleta malformācijas, kas ietekmēja mugurkaula reģionu, galvenokārt skriemeļu, ribu un krūšu kaula apvidū. Lietojot filgotiniba devu 10 mg/kg dienā, konstatēja arī saaugušu krūšu kaulu. Palēninātu skeleta pārkaulošanos konstatēja, lietojot 60 mg/kg dienā.

Filgotiniba un GS-829845 pētījumos par prenatālo un postnatālo attīstību žurkām netika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz prenatālo un postnatālo attīstību. Filgotinibu un GS-829845 konstatēja zīdošu žurku mazuliem pēc filgotiniba ievadīšanas žurku mātītēm laktācijas laikā no 6. grūsnības dienas līdz 10. dienai pēc atnešanās, lietojot 2, 5 un 15 mg/kg dienā, jo filgotinibs, visticamāk, izdalījās pienā. Lietojot

augstāko pārbaudīto devu, filgotiniba sistēmiskā iedarbība uz (AUC) žurku mātītēm bija aptuveni 2 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot 200 mg vienu reizi dienā; iedarbība uz zīdītiem mazuļiem 10. dienā pēc atnešanās bija par 6% mazāka nekā iedarbība uz mātīti. Tā kā zāļu iedarbībā dzīvniekiem bija neliela, prenatālās un postnatālās attīstības pētījums tika uzskatīts par nepārliciecināmu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Preželatinizēta ciete
Koloidālais silīcija dioksīds
Fumārskābe
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) uzskrūvējamu vāciņu ar alumīnija foliju, kas iekļāta, izmantojot induktīvo kausēšanu. Katrā pudelē ir vai nu kārbīņa, vai paciņa ar silikagela desikantu un poliestera gredzenu.

Pieejami šādi iepakojuma lielumi: kartona kastītes, kurās ir 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm, un kartona kastītes, kurās ir 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes

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

Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 24. septembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska samazināšanas pasākumi

Pirms Jyseleca laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar valsts kompetento iestādi jāvienojas par izglītības programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

Programmas mērķis ir veicināt veselības aprūpes speciālistu (VAS) un pacientu izpratni par nopietnu un oportūnistisku infekciju, augļa anomāliju (grūtniecības risks) risku, venozām trombembolijām (VTE) un nozīmīgiem kardiovaskulāriem notikumiem (*major cardiovascular events*, MACE), ļaundabīgiem audzējiem, tai skaitā nemelanomas ādas vēzi (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) un šo risku pārvaldību.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tirgo Jyseleca, visiem VAS un pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzēts parakstīt, izsniegt vai lietot Jyseleca, būtu piekļuve vai tiktu nodrošināta šāda izglītības pakete:

VAS mācību materiāls ietver šādus materiālus:

- Zāļu apraksts
- Ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem
- Pacienta brīdinājuma kartīte (*patient alert card*, PAC)

Ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem ietver šādus galvenos elementus:

- Vispārīgs ievads par to, ka VAS ceļvedī ir ietverta svarīga informācija, kas palīdz ar pacientiem apspriest filgotiniba parakstīšanu. Ceļvedī ir arī sniegta informācija par pasākumiem, ko var veikt, lai samazinātu pacienta risku attiecībā uz galvenajiem filgotiniba drošuma aspektiem.
- Teksts VAS, lai informētu pacientus par PAC nozīmi
- Nopietnu un oportūnistisko infekciju risks, ieskaitot tuberkulozi (TB) un *herpes zoster*
 - Informācija par infekciju risku filgotiniba terapijas laikā
 - Sīkāka informācija par infekcijas riska pārvaldību, izmantojot ieteiktos klīniskos pasākumus, t.i., kādas kontraindikācijas jāapsver pirms filgotiniba lietošanas uzsākšanas, TB, herpes zoster, vīrusu hepatīta skrīninga, un darbības, kas jāveic infekcijas gadījumā
 - Informācija par izvairīšanos no dzīvām, novājinātām vakcīnām tieši pirms filgotiniba terapijas vai tās laikā
 - Informācija ar attiecīgiem norādījumiem pacientiem meklēt steidzamu medicīnisko palīdzību, ja viņiem parādās jebkādas infekcijas pazīmes
- Embrioletalitātes un teratogenitātes risks
 - Informācija par teratogenitātes risku filgotiniba terapijas laikā
 - Sīkāka informācija par pasākumiem, kas nepieciešami, lai samazinātu iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, balstoties uz šādiem aspektiem: filgotinibs ir kontraindicēts grūtniecības laikā, sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāmudina lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc filgotiniba terapijas pārtraukšanas, ieteikt pacientēm nekavējoties informēt VAS, ja viņas domā, ka viņām varētu būt grūtniecība vai ja grūtniecība tiek apstiprināta, VAS aktīvi jāapspriež ar pacientēm visi pašreizējie vai turpmākie plāni attiecībā uz grūtniecību
 - Teksts, kā konsultēt pacientes, kas baro bērnu ar krūti vai plāno barot bērnu ar krūti, par to, ka šādā gadījumā filgotinību nedrīkst lietot
- Venozās tromboembolijas (VTE) risks
 - Norādījumi par filgotiniba lietošanu pacientiem ar VTE riska faktoriem.
 - Informācija par VTE risku, ārstējot ar filgotinību.
 - Sīkāka informācija par VTE riska pārvaldību, izmantojot ieteiktos klīniskos pasākumus, t.i., filgotiniba terapijas pārtraukšanu, ja rodas VTE klīniskās pazīmes, periodisku pacienta VTE riska novērtēšanu.
- Norādījumi par indikācijām un devām, lai uzsvērtu, kam filgotinibs jālieto.
- Nozīmīgu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events – MACE*) risks.
 - Norādījumi par filgotiniba lietošanu pacientiem ar MACE riska faktoriem.
 - Informācija par MACE risku, ārstējot ar filgotinību.
 - Pacientiem ar augstu MACE risku filgotinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana, norādot piemērus, kuriem var būt augsts risks.
 - Informācija par lipīdu parametru palielināšanās risku, ieskaitot no devas atkarīgo kopējā holesterīna līmeņa un augsta blīvuma lipoproteīnu līmeņa paaugstināšanos
- Ļaundabīgu audzēju (tai skaitā nemelanomas ādas vēža (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) risks
 - Pacientiem ar augstu ļaundabīgo audzēju risku filgotinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana, norādot piemērus, kuriem var būt augsts risks.
 - Atgādinājums par periodiskas ādas pārbaudes nepieciešamību pacientiem.
- Izrakstīšana gados vecākiem cilvēkiem (65 gadu veciem un vecākiem)
 - Informācija par filgotiniba terapiju 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

- Norādījumi par filgotiniba devu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu.
- Informācija, kurā uzsvērts risks šiem pacientiem.
- Norādījumi par piekļuvi digitālajai VAS informācijai.
- Norādījumi par to, kur ziņot par nevēlamiem notikumiem.

Pacienta informācijas pakete ietver šādus materiālus:

- Lietošanas instrukcija;
- Pacienta brīdinājuma kartīte (*patient alert card*, PAC).

Pacienta brīdinājuma kartītē ietver šādu pamatinformāciju:

- Filgotiniba parakstītāja kontaktinformācija
- Teksts par to, ka pacientam vienmēr jānēsā sev līdzī PAC, un norādījumi par tās uzrādīšanu aprūpē iesaistītajiem VAS (t.i., ārstiem, kas nav parakstījuši filgotinību, neatliekamās VAS utt.)
- Informācija par dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas pazīmēm un simptomiem, ko pacientam ir svarīgi zināt, lai varētu meklēt medicīnisko palīdzību
- Informācija par nopietnu un oportūnisko infekciju, ieskaitot *herpes zoster*, pazīmēm un simptomiem, ko pacientam ir svarīgi zināt, lai varētu meklēt medicīnisko palīdzību
 - Informācija pacientiem un VAS par imunizācijas risku ar dzīvām vakcīnām filgotiniba terapijas laikā
- Informācija par grūtniecību, kontracepciju un barošanu ar krūti
 - Skaidra norāde, ka filgotinību nedrīkst lietot grūtniecības laikā
 - Norādījumi pacientiem par efektīvas kontracepcijas lietošanu filgotiniba lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc filgotiniba terapijas pārtraukšanas
 - Ieteikums, ka filgotinību nedrīkst lietot, kamēr bērnu baro ar krūti
- Informācija par holesterīna līmeņa konstatēšanu ārstēšanas laikā
- Sirds slimības risks:
 - aprakstītas sirds slimības pazīmes/simptomi, kas pacientam ir jāzina, lai viņš varētu vērsties pēc palīdzības pie VAS.
- Atgādinājums par vēža risku. Atgādinājums par ādas vēzi, lai pacienti informētu ārstu, ja viņi pamana ādas jaunveidojumus.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARĶĒJUMS 100 mg APVALKOTAJĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes
filgotinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg filgotiniba (maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles pa 30 tabletēm) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Jāiekļauj QR kods
www.jyseleca.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1480/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1480/002 90 (3 pudeles pa 30 tabletēm) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jyseleca 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS 100 mg APVALKOTAJĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes
filgotinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg filgotiniba (maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1480/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1480/002 90 (3 pudeles pa 30 tabletēm) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARĶĒJUMS 200 mg APVALKOTĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes
filgotinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg filgotiniba (maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles pa 30 tabletēm) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Jāiekļauj QR kods
www.jyseleca.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1480/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1480/004 90 (3 pudeles pa 30 tabletēm) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jyseleca 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS 200 mg APVALKOTAJĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes
filgotinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg filgotiniba (maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1480/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1480/004 90 (3 pudeles pa 30 tabletēm) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes filgotinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Jyseleca un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jyseleca lietošanas
3. Kā lietot Jyseleca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jyseleca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jyseleca un kādam nolūkam to lieto

Jyseleca satur aktīvo vielu filgotinibu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par Janusa kināzes inhibitoriem, kas palīdz mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Jyseleca lieto, lai ārstētu pieaugušos ar reimatoīdo artrītu, kas ir locītavu iekaisuma slimība. To var lietot, ja iepriekšējā terapija nedarbojās pietiekami labi vai arī tā nebija panesama. Jyseleca var lietot vienu pašu vai kopā ar citām artrīta zālēm – metotreksātu.

Jyseleca samazina iekaisumu ķermenī. Tas palīdz samazināt sāpes, nogurumu, stīvumu un pietūkumu locītavās, kā arī palēnina kaulu un skrimšļa bojājumus locītavās. Šī iedarbība var palīdzēt veikt parastās ikdienas aktivitātes un uzlabot dzīves kvalitāti.

Čūlainais kolīts

Jyseleca lieto, lai ārstētu pieaugušos ar čūlaino kolītu, kas ir zarnu iekaisuma slimība. To var lietot, ja iepriekšējā terapija nedarbojās pietiekami labi vai arī tā nebija panesama. Šīs zāles palīdz samazināt čūlainā kolīta pazīmes un simptomus, kā arī samazināt nepieciešamību lietot steroīdus.

2. Kas Jums jāzina pirms Jyseleca lietošanas

Nelietojiet Jyseleca šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret filgotinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **aktīva tuberkuloze (TB)**;
- ja Jums ir **nopietna infekcijas slimība** (skatīt punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- ja Jūs esat **grūtniece**, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

→ Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Jyseleca un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jyseleca lietošanas **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:**

- ja Jums **pašreiz ir infekcija** vai bieži ir bijušas infekcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, lielāka noguruma sajūta nekā parasti vai zobu bojājumi, jo tās var būt infekcijas pazīmes. Jyseleca var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām un var pastiprināt esošo infekciju vai palielināt jaunas infekcijas rašanās iespēju. Ja Jums ir cukura diabēts vai esat 65 gadus vecs vai vecāks, pastāv lielāka iespēja iegūt infekcijas;
- ja Jūs **kādreiz esat slimojis ar tuberkulozi (TB)** vai bijāt saskarē ar kādu TB slimnieku. Jums var būt nepieciešams veikt tuberkulozes analīzes pirms ārstēšanas ar Jyseleca un tās laikā;
- ja Jums **iepriekš ir bijusi herpes zoster infekcija (jostas roze)**, Jyseleca var veicināt tās recidīvu. Pastāstiet ārstam, ja Jyseleca terapijas laikā Jums rodas sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūslīšiem, jo tas var liecināt par jostas rozi;
- ja Jums ir vai ir bijis **B vai C hepatīts**;
- ja Jums ir vai ir bijis **vēzis vai ja Jūs smēķējat vai agrāk esat smēķējis**, jo ārsts pārrunās ar Jums, vai Jyseleca Jums ir piemērota;
- **pacientiem, kuri lietoja Jyseleca, ir novērots nemelanomas ādas vēzis.** Ārsts var ieteikt Jums regulāri pārbaudīt ādu Jyseleca lietošanas laikā. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to ārstam;
- ja Jūs **nesen esat vakcinēts** vai ir paredzēta vakcinācija. Lietojot Jyseleca, nav ieteicami daži vakcīnu veidi (dzīvas vakcīnas). Pirms Jyseleca lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Viņi, iespējams, vēlēšies pārliecināties, ka esat informēts par savām vakcinācijām;
- ja Jums ir vai ir bijuši **sirdsdarbības traucējumi**, jo ārsts pārrunās ar Jums, vai Jyseleca Jums ir piemērota;
- ja Jums **iepriekš ir bijuši asins recekļi** kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija) vai ja Jums ir paaugstināts to attīstības risks (piemēram, ja Jums nesen bijusi plaša ķirurģiska operācija, ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus/hormonālo aizstājterapiju, ja Jums vai tuviem radniekiem ir atklāti asins recēšanas traucējumi). Ārsts ar Jums pārrunās, vai Jyseleca Jums ir piemērota). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai sāpes muguras augšdaļā, kājas vai rokas pietūkums, sāpes vai jutīgums kājā vai kāju vai roku ādas apsārtums vai krāsas izmaiņas jo tas var liecināt par asins recekļiem vēnās.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā no 65 gadiem var būt paaugstināts infekciju, sirdslēkmes un dažu vēža veidu risks. Ārsts var izlemt, ka Jyseleca Jums nav piemērota.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā tās nav pētītas.

Citas zāles un Jyseleca

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo īpaši, ja lietojat zāles, kas ietekmē imūnsistēmu (tādas kā ciklosporīns vai takrolīms).

Ir ļoti svarīgi arī konsultēties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles sirds mazspējas, koronāro slimību vai paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai (tādas kā diltiazems vai karvedilols);
- zāles, ko sauc par fenofibrātu (lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai).

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Grūtniecība

Grūtniecības laikā Jyseleca nedrīkst lietot. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nelietojiet šīs zāles. Konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

Ievērojiet piesardzību, lai Jyseleca lietošanas laikā neiestātos grūtniecība. Jums jālieto droša kontracepcija, kamēr lietojat Jyseleca, un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās Jyseleca devas lietošanas. Ja Jyseleca lietošanas laikā iestājas grūtniecība, pārtrauciet tablešu lietošanu un nekavējoties pastāstiet ārstam.

Barošana ar krūti

Nebarojiet ar krūti Jyseleca lietošanas laikā. Nav zināms, vai aktīvā viela izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jyseleca var izraisīt reiboni. Ja, lietojot Jyseleca, rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Jyseleca satur laktozi

Katra Jyseleca 100 mg apvalkotā tablete satur 76 mg laktozes, un katra Jyseleca 200 mg apvalkotā tablete satur 152 mg laktozes. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Jyseleca

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 200 mg vai 100 mg tablete vienu reizi dienā.

Ja esat 65 gadus vecs vai vecāks un Jums ir reimatoīdais artrīts vai nieru darbības traucējumi, ārsts var ieteikt lietot vienu 100 mg tableti vienu reizi dienā. Jums nav ieteicams lietot Jyseleca, ja esat vecāks par 75 gadiem un Jums ir čūlainais kolīts. Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, konsultējieties ar ārstu, jo Jyseleca Jums nav ieteicams.

Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens. Pirms norīšanas tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt un sakošļāt, jo tas var izmainīt zāļu daudzumu, kas nokļūst organismā. Jyseleca var lietot kopā ar uzturu vai ēdienreizi starplaikā. Nenorijiet desikantu.

Lietojiet Jyseleca katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Tas palīdzēs atcerēties lietot tabletes.

Ārsts var uz laiku vai pavisam pārtraukt ārstēšanu, ja asins analīzes uzrāda zemu balto vai sarkano asins šūnu skaitu.

Ja esat lietojis Jyseleca vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Jyseleca vairāk nekā noteikts, nekavējoties informējiet ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Jyseleca

- Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties.
- Ja neesat lietojis devu veselu diennakti (24 stundas), vienkārši izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet vienu devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Jyseleca

Ja pārtraucat lietot Jyseleca, nekavējoties informējiet ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību, ja novērojat šādas nopietnas infekcijas pazīmes:

- drudzis un urīnceļu infekcijas simptomi (biežāka urinēšana nekā parasti, sāpes vai diskomforts urinējot vai muguras sāpes). Urīnceļu infekcijas ir biežas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem), un dažas no tām var būt nopietnas.
- plaušu infekcija (pneimonija): simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, drudzi, elpas trūkumu un nogurumu. Tās ir retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).
- jostas roze (*herpes zoster*): simptomi var ietvert sāpīgus izsitumus uz ādas ar pūslīšiem. Tās ir retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).
- asins infekcija (sepsē): retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Ja pamanāt šādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu.

Bieži

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- rīkles un deguna infekcijas;
- reibonis;
- slikta dūša (nelabums).

Asins analīzes var uzrādīt:

- mazu balto asins šūnu (limfocītu) skaitu.

Retāk

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Asins analīzes var uzrādīt:

- mazu balto asins šūnu (neitrofilu) skaitu;
- muskuļu enzīma, ko sauc par kreatīnfosfokināzi, līmeņa paaugstināšanos;
- paaugstinātu tauku līmeni asinīs (holesterīns).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jyseleca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pudeles aizdare ir atlauzta vai tās nav.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jyseleca satur

- Aktīvā viela ir filgotinibs. Katra apvalkotā tablete satur 100 mg vai 200 mg filgotiniba (filgotiniba maleāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, preželatinizēta ciete, koloidālais silīcija dioksīds, fumārskābe, magnija stearāts
Apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Jyseleca ārējais izskats un iepakojums

Jyseleca 100 mg apvalkotās tabletes ir smilškrāsas, 12 mm × 7 mm lielas kapsulas formas tabletes ar uzrakstu “G” vienā pusē un “100” otrā pusē.

Jyseleca 200 mg apvalkotās tabletes ir smilškrāsas, 17 mm × 8 mm lielas kapsulas formas tabletes ar uzrakstu “G” vienā pusē un “200” otrā pusē.

Jyseleca 100 mg un 200 mg ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm un iepakojumā pa 3 pudelēm, katrā pa 30 tabletēm. Katrā pudelē ir silikagela desikants. Tam jāatrodas pudelē, lai pasargātu tabletes. Silikagela desikants atrodas atsevišķā paciņā vai kārbiņā un to nedrīkst norīt.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/Belgique/Belgien

Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Tlf: 00800 7878 1345

Deutschland

Galapagos Biopharma Germany GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Galapagos Biopharma Spain, SLU.
Tel: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

Hrvatska

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

Ireland

Galapagos Biopharma Ireland Ltd
Tel: 00800 7878 1345

Ísland

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Sími: T: 00800 7878 1345

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Galapagos Biopharma Norway AS
Tlf: 00800 7878 1345

Österreich

Galapagos Biopharma Austria GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Polska

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

Portugal

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

România

Swedish Orphan Biovitrum
Tel: +40 31 229 51 96

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Galapagos Biopharma Finland Oy
Puh/Tel: 00800 7878 1345

Sverige

Galapagos Biopharma Sweden AB
Tel: 00800 7878 1345

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Galapagos Biotech Limited
Tel: 0800 072 7878

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Jāiekļauj QR kods

www.jyseleca.eu