

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety
Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje filgotinib-maleát, ktorý zodpovedá 100 mg filgotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 76 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje filgotinib-maleát, ktorý zodpovedá 200 mg filgotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 200 mg filmom obalená tableta obsahuje 152 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety

Béžová filmom obalená tableta s rozmermi 12 × 7 mm v tvare kapsuly s vyrazeným nápisom „G“ na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety

Béžová filmom obalená tableta s rozmermi 17 × 8 mm v tvare kapsuly s vyrazeným nápisom „G“ na jednej strane a „200“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Liek Jyseleca je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy dospelým pacientom, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo ktorí netolerovali jedno alebo viac chorobu modifikujúcich antireumatík (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD). Liek Jyseleca sa môže používať ako monoterapia alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX).

Ulcerózna kolitída

Liek Jyseleca je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí nedostatočne odpovedali, stratili odpoveď alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu filgotinibom má začať lekár so skúsenosťami s liečbou reumatoidnej artritídy alebo ulceróznej kolitídy.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka filgotinibu u dospelých pacientov je 200 mg jedenkrát denne.

U dospelých so zvýšeným rizikom VTE, MACE a malignity (pozri časť 4.4) je odporúčaná dávka 100 mg jedenkrát denne a v prípade nedostatočnej kontroly ochorenia ju možno zvýšiť na 200 mg jedenkrát denne. Pri dlhodobej liečbe sa má použiť najnižšia účinná dávka.

Ulcerózna kolitída

Indukčná liečba

Odporúčaná dávka na indukčnú liečbu je 200 mg jedenkrát denne.

U pacientov s ulceróznou kolitídou, u ktorých sa počas prvých 10 týždňov liečby nepreukáže primeraný terapeutický prínos, môže ďalších 12 týždňov indukčnej liečby filgotinibom v dávke 200 mg jedenkrát denne priniesť ďalšie zmiernenie symptómov (pozri časť 5.1). U pacientov, ktorí nevykazujú žiadny terapeutický prínos po 22 týždňoch liečby, sa má užívanie filgotinibu ukončiť.

Udržiavacia liečba

Odporúčaná dávka na udržiavaciu liečbu je 200 mg jedenkrát denne.

U dospelých s vyšším rizikom VTE, MACE a malignity (pozri časť 4.4) je odporúčaná dávka na udržiavaciu liečbu 100 mg jedenkrát denne. V prípade vzplanutia ochorenia možno dávku zvýšiť na 200 mg jedenkrát denne. Pri dlhodobej liečbe sa má použiť najnižšia účinná dávka.

Laboratórne monitorovanie a začatie alebo prerušenie dávkovania

Tabuľka 1 obsahuje pokyny na laboratórne monitorovanie a na začatie alebo prerušenie dávkovania. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, liečba sa má prerušiť, až kým nebude infekcia kontrolovaná (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1: Laboratórne merania a pokyny na monitorovanie

Laboratórne meranie	Úkon	Pokyny na monitorovanie
Absolútny počet neutrofilov (ANC)	Ak je hodnota ANC < 1×10^9 buniek/l, liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť. Liečbu možno znova začať, keď sa hodnota ANC vráti nad túto hodnotu	Pred začatím liečby a následne podľa štandardnej starostlivosti o pacienta
Absolútny počet lymfocytov (ALC)	Ak je hodnota ALC < $0,5 \times 10^9$ buniek/l, liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť. Liečbu možno znova začať, keď sa hodnota ALC vráti nad túto hodnotu	
Hemoglobín (Hb)	Ak je hodnota Hb < 8 g/dl, liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť. Liečbu možno znova začať, keď sa hodnota Hb vráti nad túto hodnotu	
Parametre lipidov	Pacientov je potrebné liečiť podľa medzinárodných klinických usmernení pre hyperlipidémiu	12 týždňov po začatí liečby a následne podľa medzinárodných klinických usmernení pre hyperlipidémiu

Osobitné populácie*Starší ľudia*Reumatoidná artritída

U pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 65 rokov a starších je odporúčaná dávka 100 mg jedenkrát denne a v prípade nedostatočnej kontroly ochorenia ju možno zvýšiť na 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4). Pri dlhodobej liečbe sa má použiť najnižšia účinná dávka.

Ulcerózna kolitída

U pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 65 rokov a starších je odporúčaná dávka 200 mg jedenkrát denne na indukčnú liečbu a 100 mg jedenkrát denne na udržiavaciu liečbu (pozri časť 4.4). V prípade vzplanutia ochorenia možno dávku zvýšiť na 200 mg jedenkrát denne. Pri dlhodobej liečbe sa má použiť najnižšia účinná dávka. Filgotinib sa neodporúča u pacientov vo veku 75 rokov a starších, pretože pre túto populáciu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $[CrCl] \geq 60$ ml/min) sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CrCl$ 15 až < 60 ml/min) sa odporúča dávka 100 mg filgotinibu jedenkrát denne. Filgotinib sa neskúmal u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek ($CrCl < 15$ ml/min), preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa nevyžaduje úprava dávky. Filgotinib sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C), preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť filgotinibu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Liek Jyseleca možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Neskúmalo sa, či sa tablety môžu lámať, drviť alebo žuvať, a odporúča sa tablety prehĺtať celé.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza (TBC) alebo aktívne závažné infekcie (pozri časť 4.4).

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Filgotinib sa má používať len v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívy liečby, u pacientov:

- vo veku 65 rokov a starších;
- s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze (napr. osoby, ktoré fajčia v súčasnosti alebo ktoré boli dlhodobými fajčiarmi v minulosti);
- s rizikovými faktormi pre malignitu (napr. s malignitou v súčasnosti alebo v anamnéze).

Imunosupresíva

Kombinácia filgotinibu s inými silnými imunosupresívami, ako sú cyklosporín, takrolimus, biologické lieky alebo iné inhibítory Janusových kináz (JAK), sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie.

Infekcie

U pacientov užívajúcich filgotinib boli hlásené infekcie vrátane závažných infekcií. Najčastejšie hlásenou závažnou infekciou pri užívaní filgotinibu bola pneumónia (pozri časť 4.8). Spomedzi oportúnnych infekcií boli pri užívaní filgotinibu hlásené TBC, kandidóza pažeráka a kryptokokóza.

Pred začatím liečby filgotinibom je nutné zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov:

- s chronickou alebo rekurentnou infekciou,
- ktorí boli vystavení TBC,
- so závažnou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze,
- ktorí bývali v oblastiach s endemickou TBC alebo endemickými mykózami alebo do nich cestovali, alebo
- so základnými ochoreniami, ktoré môžu byť predispozíciou infekcie.

Pacientov je potrebné pozorne monitorovať z hľadiska rozvoja prejavov a príznakov infekcií počas liečby filgotinibom a po nej. Ak sa počas liečby filgotinibom rozvinie infekcia, pacient má byť pozorne monitorovaný a liečba filgotinibom sa má dočasne prerušiť, ak pacient neodpovedá na štandardnú antimikrobiálnu liečbu. Liečba filgotinibom sa môže obnoviť, keď je infekcia kontrolovaná.

Keďže u starších osôb a v diabetickej populácii existuje celkovo vyšší výskyt infekcií, pri liečbe starších osôb a pacientov s diabetom je potrebná opatrnosť. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa má filgotinib používať len v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívy liečby (pozri časť 4.2).

Tuberkulóza

Pred začatím liečby filgotinibom je nutné pacientov vyšetriť na TBC. Filgotinib sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC (pozri časť 4.3). U pacientov s latentnou TBC sa má pred podaním filgotinibu začať štandardná antimykobakteriálna liečba.

Pacientov je potrebné monitorovať z hľadiska vzniku prejavov a príznakov TBC vrátane pacientov, ktorí mali pred začatím liečby negatívny test na latentnú TBC infekciu.

Reaktivácia vírusu

V klinických štúdiách bola hlásená reaktivácia vírusu vrátane prípadov reaktivácie vírusu herpes (napr. herpes zoster) (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách reumatoidnej artritídy sa ukázalo, že riziko výskytu herpesu zoster je vyššie u žien, u ázijských pacientov, u pacientov vo veku ≥ 50 rokov, u pacientov s herpesom zoster v anamnéze, u pacientov s chronickým ochorením pľúc v anamnéze a u pacientov liečených filgotinibom 200 mg jedenkrát denne. Ak sa u pacienta rozvinie herpes zoster, liečba filgotinibom sa má dočasne prerušiť, až kým sa epizóda nevyrieši.

Pred začatím liečby filgotinibom aj počas nej sa má vykonávať vyšetrenie vírusovej hepatitídy a monitorovanie jej reaktivácie v súlade s klinickými usmerneniami. Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti pozitívni na protilátku proti hepatitíde C aj na RNA vírusu hepatitídy C. Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti pozitívni na povrchový antigén hepatitídy B alebo na DNA vírusu hepatitídy B.

Malignita

U pacientov užívajúcich inhibítory JAK vrátane filgotinibu boli hlásené lymfóm a iné malignity. V rozsiahlej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii tofacitinibu (iný inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom sa pri použití tofacitinibu pozorovala vyššia miera malignít, najmä rakoviny pľúc, lymfómu a nemelanómovej rakoviny kože (NMSC) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších, u pacientov, ktorí sú v súčasnosti alebo ktorí boli v minulosti dlhodobými fajčiarmi, alebo ktorí majú iné rizikové faktory pre malignitu (napr. malignita v súčasnosti alebo v anamnéze), sa má filgotinib používať len v prípade, že k dispozícii nie sú žiadne vhodné alternatívy liečby.

Nemelanómová rakovina kože

U pacientov liečených filgotinibom bola hlásená nemelanómová rakovina kože (NMSC). Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov, najmä u pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože.

Hematologické abnormality

U ≤ 1 % pacientov v klinických štúdiách reumatoidnej artritídy a u < 3 % pacientov v klinických štúdiách ulceróznej kolitídy boli hlásené hodnoty ANC $< 1 \times 10^9$ buniek/l (pozri časť 4.8) a ALC $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l. Liečba sa nemá začať alebo sa má dočasne prerušiť u pacientov s hodnotami ANC $< 1 \times 10^9$ buniek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l alebo hemoglobínu < 8 g/dl pozorovanými počas bežnej liečby pacientov (pozri časť 4.2).

Vakcinácie

Použitie živých vakcín počas liečby filgotinibom alebo bezprostredne pred ňou sa neodporúča. Odporúča sa obnoviť imunizácie vrátane profylaktických vakcinácií proti herpesu zoster v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre imunizáciu pred začatím liečby filgotinibom sa odporúča obnoviť imunizácie v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre imunizáciu.

Lipidy

Liečba filgotinibom bola spojená so zvýšením parametrov lipidov závislým od dávky vrátane hladín celkového cholesterolu a lipoproteínu s vysokou hustotou (HDL), zatiaľ čo hladina lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL) sa zvýšila mierne (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov, v prípade ktorých sa v priebehu užívania filgotinibu začala liečba statínmi, sa hladina LDL cholesterolu vrátila na úroveň pred liečbou. Účinok zvýšenia týchto parametrov lipidov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený (pozri časť 4.2 pre pokyny na monitorovanie).

Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE)

U pacientov užívajúcich filgotinib sa pozorovali udalosti MACE.

V rozsiahlej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií tofacitinibu (iný inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom sa pri použití tofacitinibu pozorovala vyššia miera závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) definovaných ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna mŕtvica v porovnaní s inhibítormi TNF.

Preto u pacientov vo veku 65 rokov a starších, u pacientov, ktorí sú v súčasnosti alebo ktorí boli v minulosti dlhodobými fajčiarmi, a u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze sa má filgotinib používať len v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívy liečby.

Žilový tromboembolizmus (VTE)

U pacientov užívajúcich inhibítory JAK vrátane filgotinibu boli hlásené udalosti hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE).

V rozsiahlej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií tofacitinibu (iný inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom sa pri použití tofacitinibu pozorovala vyššia miera VTE vrátane hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) v závislosti od dávky v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo s rizikovými faktormi pre malignitu (pozri aj časť 4.4 „Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE)“ a „Malignita“) sa má filgotinib používať len v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívy liečby.

U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE inými ako kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory pre malignitu sa má filgotinib používať opatrne. Rizikové faktory pre VTE iné ako kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory pre malignitu zahŕňajú VTE v anamnéze, pacientov podstupujúcich rozsiahly chirurgický zákrok, imobilizáciu, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo náhradnej hormonálnej liečby, dedičnú poruchu zrážania krvi.

Pacientov je potrebné počas liečby filgotinibom pravidelne vyhodnocovať na posúdenie zmien rizika VTE.

Pacientov s prejavmi a príznakmi VTE je potrebné urýchlene vyhodnotiť a u pacientov s podozrením na VTE sa má ukončiť liečba filgotinibom bez ohľadu na dávku.

Použitie u pacientov vo veku 65 rokov a starších

Vzhľadom na zvýšené riziko MACE, malignít, závažných infekcií a mortality z akejkoľvek príčiny u pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktoré sa pozorovalo v rozsiahlej randomizovanej štúdií tofacitinibu (iný inhibítor JAK), sa má filgotinib používať u týchto pacientov len v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívy liečby.

Obsah laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na filgotinib

Filgotinib sa primárne metabolizuje karboxylesterázou 2 (CES2), čo môže byť *in vitro* inhibované liekmi, ako je fenofibrát, karvedilol, diltiazem alebo simvastatín. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Účinok filgotinibu na iné lieky

Filgotinib nie je klinicky relevantným inhibítorom ani induktorom väčšiny enzýmov alebo transportérov, ktoré sa bežne podieľajú na interakciách, ako sú enzýmy cytochrómu P450 (CYP) a UDP-glukuronozyltransferázy (UGT).

Pokiaľ ide o potenciál filgotinibu indukovať CYP2B6, *in vitro* štúdie nie sú presvedčivé. *In vivo* indukciu nemožno vylúčiť.

Pokiaľ ide o potenciál filgotinibu indukovať alebo inhibovať CYP1A2, *in vitro* štúdie nie sú presvedčivé. Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie na preskúmanie interakcií so substrátmi CYP1A2, a preto nie je známy potenciálny *in vivo* účinok súbežnej indukcie a inhibície CYP1A2 filgotinibom. Keď sa filgotinib podáva súbežne so substrátmi CYP1A2 s úzkym terapeutickým indexom, odporúča sa opatrnosť.

V klinickej farmakologickej štúdii sa nezistil žiadny účinok na farmakokinetiku antikoncepcnej kombinácie etynilestradiolu a levonorgestrelu pri spoločnom podávaní s filgotinibom, preto sa nevyžaduje úprava dávky perorálnej antikoncepcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby filgotinibom a aspoň 1 týždeň po jej skončení používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Na základe zistení u zvierat môže filgotinib spôsobiť poškodenie plodu, a preto je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgotinib vylučuje do ľudského mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Preto sa liek Jyseleca nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa pozorovala znížená fertilita, narušená spermatogenéza a histopatologické účinky na samčie reprodukčné orgány (pozri časť 5.3). Údaje z dvoch špecializovaných klinických štúdií 2. fázy (MANTA a MANTA RAY, n = 240) zameraných na hodnotenie ľudskej testikulárnej

bezpečnosti u mužov so zápalovými artritickými ochoreniami a zápalovými ochoreniami čriev neodhalili rozdiel medzi liečebnými skupinami v podiele pacientov, u ktorých došlo k 50 % alebo väčšiemu poklesu v parametroch spermy v 13. týždni (zlúčený primárny koncový ukazovateľ: filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) a v 26. týždni oproti východiskovej hodnote. Údaje ďalej nepreukázali žiadne relevantné zmeny v hladinách pohlavných hormónov ani zmenu v parametroch spermy oproti východiskovej hodnote naprieč liečebnými skupinami. Celkovo tieto klinické údaje nenاسvedčovali účinkom na funkciu semenníkov súvisiacim s filgotinibom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali účinky na fertilitu u samíc.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Filgotinib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je však potrebné upozorniť, že počas liečby liekom Jyseleca boli hlásené závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reumatoidná artritída

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú nevoľnosť (3,5 %), infekcia horných dýchacích ciest (upper respiratory tract infection, URTI, 3,3 %), infekcia močových ciest (urinary tract infection, UTI, 1,7 %), závraty (1,2 %) a lymfopénia (1,0 %).

Ulcerózna kolitída

Vo všeobecnosti bol celkový profil bezpečnosti pozorovaný u pacientov s ulceróznou kolitídou liečených filgotinibom zvyčajne konzistentný s profilom bezpečnosti pozorovaným u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sú založené na klinických štúdiách (tabuľka 2). Nežiaduce reakcie sú ďalej zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Frekvencia ^a	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
Časté	Infekcia močových ciest (UTI) Infekcia horných dýchacích ciest (URTI)
Menej časté	Herpes zoster Pneumónia Sepsa
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté	Lymfopénia
Menej časté	Neutropénia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Menej časté	Hypercholesterolémia
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Závraty
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	Nevolaňosť
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Menej časté	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

a Frekvencia založená na placebom kontrolovanom období pred záchrannou liečbou (12. týždeň) zlúčenom zo štúdií FINCH 1 a 2, a DARWIN 1 a 2 u pacientov s reumatoidnou artritídou užívajúcich filgotinib 200 mg. Frekvencie hlásené v štúdiu SELECTION u pacientov s ulceróznou kolitídou užívajúcich filgotinib 200 mg boli vo všeobecnosti konzistentné s frekvenciami hlásenými v štúdiách reumatoidnej artritídy.

Laboratórne zmeny

Kreatinín

Pri liečbe filgotinibom došlo k zvýšeniu hladiny kreatinínu v sére. V 24. týždni v štúdiách 3. fázy (FINCH 1, 2 a 3) bol priemerný (SD) nárast hladiny kreatinínu v sére oproti východiskovej hodnote 0,07 (0,12) a 0,04 (0,11) mg/dl pre filgotinib 200 mg, resp. 100 mg. Priemerné hodnoty kreatinínu zostali v normálnom rozsahu.

Lipidy

Liečba filgotinibom bola spojená so zvýšením hladín celkového cholesterolu a HDL závislým od dávky, kým hladiny LDL sa zvýšili mierne. Pomery LDL/HDL sa zvyčajne nezmenili. Zmeny v lipidoch sa pozorovali v priebehu prvých 12 týždňov liečby filgotinibom a potom zostali stabilné.

Hladina fosfátov v sére

Počas liečby filgotinibom sa pozorovalo zvyčajne mierne, prechodné alebo občasné zníženie sérových hladín fosfátov závislé od dávky, ktoré ustúpilo bez prerušenia liečby. V 24. týždni štúdií 3. fázy (FINCH 1, 2 a 3) boli hlásené sérové hodnoty fosfátov nižšie ako 2,2 mg/dl (dolný limit normálu) u 5,3 % účastníkov užívajúcich filgotinib 200 mg a u 3,8 % účastníkov užívajúcich filgotinib 100 mg; neboli hlásené hodnoty nižšie ako 1,0 mg/dl.

V placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy so základnými liekmi DMARD (FINCH 1 a FINCH 2) do 12. týždňa boli hlásené sérové hladiny fosfátov nižšie ako 2,2 mg/dl u 1,6 % účastníkov v skupine s placebom, u 3,1 % účastníkov v skupine s filgotinibom 200 mg a u 2,4 % účastníkov v skupine s filgotinibom 100 mg.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

Reumatoidná artritída

V placebom kontrolovaných štúdiách so základnými liekmi DMARD (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 a DARWIN 2) bola frekvencia infekcie počas 12 týždňov v skupine s filgotinibom 200 mg 18,1 % v porovnaní s 13,3 % v skupine s placebom. V štúdiu FINCH 3 kontrolovanej MTX

bola frekvencia infekcie počas 24 týždňov v skupine s monoterapiou filgotinibom 200 mg 25,2 % a v skupine s filgotinibom 200 mg plus MTX bola 23,1 % v porovnaní s 24,5 % v skupine s MTX. Celková miera výskytu upravená s ohľadom na expozíciu (exposure-adjusted incidence rate, EAIR) pre infekcie v skupine s filgotinibom 200 mg vo všetkých siedmich klinických štúdiách 2. a 3. fázy (2 267 pacientov) bola 26,5 na 100 pacientorokov expozície (patient-years of exposure, PYE).

V placebom kontrolovaných štúdiách so základnými liekmi DMARD bola frekvencia závažnej infekcie počas 12 týždňov v skupine s filgotinibom 200 mg 1,0 % v porovnaní s 0,6 % v skupine s placebom. V štúdií FINCH 3 kontrolovanej MTX bola frekvencia závažnej infekcie počas 24 týždňov v skupine s monoterapiou filgotinibom 200 mg 1,4 % a v skupine s filgotinibom 200 mg plus MTX bola 1,0 % v porovnaní s 1,0 % v skupine s MTX. Celková miera EAIR pre závažné infekcie v skupine s filgotinibom 200 mg vo všetkých siedmich klinických štúdiách 2. a 3. fázy (2 267 pacientov) bola 1,7 na 100 PYE. Najčastejšou závažnou infekciou bola pneumónia. Miera EAIR pre závažné infekcie zostala pri dlhodobej expozícii stabilná.

V klinických štúdiách reumatoidnej artritídy bol u pacientov vo veku 65 rokov a starších výskyt závažných infekcií vyšší.

V placebom kontrolovaných štúdiách so základnými liekmi DMARD boli frekvencie nežiaducich reakcií na liek vo forme infekcií počas 12 týždňov pre filgotinib 200 mg v porovnaní s placebom: URTI (3,3 % oproti 1,8 %), UTI (1,7 % oproti 0,9 %), pneumónia (0,6 % oproti 0,4 %) a herpes zoster (0,1 % oproti 0,3 %). Väčšina udalostí herpes zoster zahŕňala jeden dermatóm a nebola závažná. Celková miera EAIR pre herpes zoster vo všetkých siedmich klinických štúdiách 2. a 3. fázy (celkovo 2 267 pacientov pre dávku 200 mg a 1 647 pacientov pre dávku 100 mg) bola 1,6 na 100 PYE v skupine s dávkou 200 mg a 1,1 na 100 PYE v skupine s dávkou 100 mg.

Ulcerózna kolitída

Druhy závažných infekcií v klinických štúdiách ulceróznej kolitídy boli zvyčajne podobné ako tie, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách reumatoidnej artritídy so skupinami liečenými filgotinibom v monoterapii.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách indukčnej liečby bola frekvencia závažných infekcií 0,6 % v skupine užívajúcej filgotinib 200 mg; 1,1 % v skupine užívajúcej filgotinib 100 mg a 1,1 % v skupine užívajúcej placebo. V placebom kontrolovanej štúdií udržiavacej liečby bola frekvencia závažných infekcií v skupine užívajúcej filgotinib 200 mg 1 % v porovnaní s 0 % v skupine užívajúcej placebo. V štúdií udržiavacej liečby so skupinou užívajúcou filgotinib 100 mg bola frekvencia závažných infekcií 1,7 % v porovnaní s 2,2 % v skupine užívajúcej placebo.

Oportúnne infekcie (okrem TBC)

V placebom kontrolovaných štúdiách reumatoidnej artritídy so základnými liekmi DMARD sa nevyskytli žiadne oportúnne infekcie počas 12 týždňov v skupine s filgotinibom 200 mg ani v skupine s placebom. V štúdií FINCH 3 kontrolovanej MTX bola frekvencia oportúnnych infekcií počas 24 týždňov v skupine s monoterapiou filgotinibom 200 mg 0 %, v skupine s filgotinibom 200 mg plus MTX bola 0,2 % a v skupine s MTX bola 0 %. Celková miera EAIR pre oportúnne infekcie v skupine s filgotinibom 200 mg vo všetkých siedmich klinických štúdiách reumatoidnej artritídy 2. a 3. fázy (2 267 pacientov) bola 0,1 na 100 PYE.

Nevolnosť

Nevolnosť bola zvyčajne prechodná a bola hlásená v priebehu prvých 24 týždňov liečby filgotinibom.

Kreatínfosfokináza

Zvýšenie kreatínfosfokinázy (CPK) závislé od dávky sa vyskytlo v priebehu prvých 12 týždňov liečby filgotinibom a potom zostalo stabilné. V 24. týždni bol priemerný (SD) nárast hladiny CPK oproti východiskovej hodnote v štúdiách 3. fázy (FINCH 1, 2 a 3) -16 (449), 61 (260) a 33 (80) U/l pre placebo, filgotinib 200 mg, resp. 100 mg.

V placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy so základnými liekmi DMARD (FINCH 1 a FINCH 2) trvajúcich 12 týždňov boli pozorované zvýšenia hladiny CPK $> 5 \times$ horný limit normálu (upper limit of normal, ULN) u 0,5 %, 0,3 % a 0,3 % pacientov v skupinách s placebom, filgotinibom 200 mg, resp. filgotinibom 100 mg. Väčšina zvýšení $> 5 \times$ ULN si nevyžadovala prerušenie liečby.

Skúsenosti z dlhodobých rozšírených štúdií

Reumatoidná artritída

V dlhodobej rozšírenej štúdií DARWIN 3 spomedzi pacientov zaradených zo štúdie DARWIN 1 (N = 497) 238 pacientov užívalo filgotinib 200 mg jedenkrát denne s mediánom trvania 4,4 roka; spomedzi pacientov zaradených zo štúdie DARWIN 2 (N = 242) 234 pacientov užívalo filgotinib 200 mg jedenkrát denne s mediánom trvania 4,4 roka. V dlhodobej rozšírenej štúdií FINCH 4 užívalo filgotinib 200 mg jedenkrát denne 1 530 pacientov a filgotinib 100 mg jedenkrát denne užívalo 1 199 pacientov, s mediánom trvania 1,5 roka. Profil bezpečnosti filgotinibu bol podobný ako v štúdiách 2. a 3. fázy.

Ulcerózna kolitída

V dlhodobej rozšírenej štúdií (SELECTION LTE) u pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie SELECTION, užívali pacienti filgotinib 200 mg (N = 871) s mediánom trvania 55 týždňov, filgotinib 100 mg (N = 157) s mediánom trvania 36 týždňov alebo placebo (N = 133) s mediánom trvania 32 týždňov. Profil bezpečnosti filgotinibu bol podobný ako v štúdiách indukčnej a udržiavacej liečby SELECTION.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Filgotinib sa podával v klinických štúdiách vo forme jednorazového podania a podávania jedenkrát denne v množstve až 450 mg bez toxicity obmedzujúcej dávku. Nežiaduce reakcie boli porovnateľné ako pri nižších dávkach a neboli identifikované žiadne špecifické toxicity. Farmakokinetické údaje po jednorazovej dávke 100 mg filgotinibu u zdravých účastníkov nasvedčujú tomu, že približne 50 % podanej dávky sa eliminuje v priebehu 24 hodín od podania a 90 % dávky sa eliminuje v priebehu 72 hodín. V prípade predávkovania sa odporúča monitorovať pacienta z hľadiska prejavov a príznakov nežiaducich reakcií. Liečba predávkovania filgotinibom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania životných funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta. Nie je známe, či filgotinib možno odstrániť dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA45

Mechanizmus účinku

Filgotinib je reverzibilný inhibítor rodiny JAK kompetitívny s adenozintrifosfátom (ATP). JAK sú vnútrobunkové enzýmy, ktoré prenášajú signály vznikajúce interakciami receptorov cytokínu alebo rastového faktora na bunkovej membráne. JAK1 je dôležitý pri sprostredkovaní signálov zápalových cytokínov, JAK2 pri sprostredkovaní myelopoézy a erytropoézy a JAK3 hrá rozhodujúcu úlohu pri homeostáze imunitných buniek a pri lymfopoéze. V signálnej dráhe JAK fosforylujú a aktivujú transduktory signálov a aktivátory transkripcie (signal transducers and activators of transcription, STAT), ktoré modulujú vnútrobunkové procesy vrátane génovej expresie. Filgotinib moduluje tieto

signálne dráhy tým, že bráni fosforylácii a aktivácii STAT. V biochemických testoch filgotinib preferenčne inhiboval aktivitu JAK1 a vykazoval > 5-násobne vyššiu potenciú filgotinibu pre JAK1 v porovnaní s JAK2, JAK3 a TYK2. V ľudských bunkových testoch filgotinib preferenčne inhiboval signálnu dráhu heterodimérnych cytokínových receptorov sprostredkovanú pomocou JAK1/JAK3 pre interleukín (IL)-2, IL-4 a IL-15, IL-6 sprostredkovaný pomocou JAK1/2 a interferóny 1. typu sprostredkované pomocou JAK1/TYK2 s funkčnou selektivitou proti cytokínovým receptorom, ktoré signalizujú prostredníctvom párov JAK2 or JAK2/TYK2. GS-829845, primárny metabolit filgotinibu, bol približne 10-násobne menej aktívny ako filgotinib v testoch *in vitro*, pričom vykazoval podobnú inhibičnú aktivitu preferenčne k JAK1. V *in vivo* potkaňom modeli bol celkový farmakodynamický účinok prevažne závislý od metabolitu.

Farmakodynamické účinky

Inhibícia fosforylácie STAT1 indukovanej IL-6

Podávanie filgotinibu viedlo k inhibícii fosforylácie STAT1 indukovanej IL-6 závislej od dávky v celej krvi od zdravých účastníkov. Podávanie filgotinibu nemalo vplyv na fosforyláciu STAT5 indukovanú GM-CSF spojenú s JAK2.

Imunoglobulíny

V štúdiách FINCH 1, 2 a 3 zostali medián a medzikvartilové rozsahy pre hodnoty IgG, IgM a IgA v sére do veľkej miery v normálnych referenčných rozsahoch počas 24 týždňov liečby filgotinibom u pacientov s reumatoidnou artritídou a počas 58 týždňov liečby u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Hematologické účinky

V štúdiách FINCH 1, 2 a 3 bola liečba filgotinibom u pacientov s reumatoidnou artritídou spojená s malým prechodným nárastom priemernej hodnoty ALC, ktorá zostala v normálnom referenčnom rozsahu a postupne sa vrátila na východiskovú úroveň alebo do jej blízkosti v priebehu pokračujúcej liečby do 12. týždňa. V štúdiách FINCH 1, 2 a 3 zostali hodnoty mediánu hemoglobínu stabilné v normálnom rozsahu počas 24 týždňov liečby filgotinibom. Mierne zníženie mediánu počtu krvných doštičiek sa vyskytlo v priebehu prvých 4 týždňov liečby filgotinibom a potom zostalo stabilné počas 24 týždňov. Hodnoty mediánu počtu krvných doštičiek zostali v normálnom rozsahu.

V štúdií SELECTION u pacientov s ulceróznou kolitídou zostali hodnoty mediánu hemoglobínu stabilné počas 58 týždňov liečby filgotinibom.

C-reaktívny proteín

Zníženie hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) v sére sa pozorovalo už po 2 týždňoch od začiatku liečby filgotinibom a zachovalo sa počas 24 týždňov liečby u pacientov s reumatoidnou artritídou a počas 58 týždňov liečby u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť a bezpečnosť filgotinibu podávaného jedenkrát denne sa hodnotili v troch štúdiách 3. fázy (FINCH 1, 2 a 3). Boli to randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické štúdie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou podľa kritérií Amerického kolégia reumatológie (American College of Rheumatology, ACR)/Európskej ligy proti reumatizmu (European League Against Rheumatism, EULAR) z roku 2010.

FINCH 1 bola 52-týždňová štúdia u 1 755 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na MTX. Pacienti užívali filgotinib 200 mg jedenkrát denne, filgotinib 100 mg jedenkrát denne, adalimumab každé 2 týždne alebo placebo, všetky pridané k stabilnej základnej liečbe MTX. V 24. týždni boli pacienti užívajúcí placebo znova randomizovaní do skupín s filgotinibom 100 mg alebo 200 mg jedenkrát denne až do 52. týždňa. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 12. týždni.

FINCH 2 bola 24-týždňová štúdia u 448 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na bDMARD. Pacienti užívali filgotinib 200 mg jedenkrát denne, filgotinib 100 mg jedenkrát denne alebo placebo, vždy spolu s pokračujúcou stabilnou základnou dávkou konvenčného syntetického lieku DMARD (conventional synthetic DMARD, csDMARD: MTX, hydroxychlorochín, sulfasalazín alebo leflunomid). Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 12. týždni.

FINCH 3 bola 52-týždňová štúdia u 1 249 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí predtým neboli liečení MTX. Pacienti užívali filgotinib 200 mg jedenkrát denne plus MTX jedenkrát týždenne, filgotinib 100 mg jedenkrát denne plus MTX jedenkrát týždenne, filgotinib 200 mg (monoterapia) jedenkrát denne alebo MTX (monoterapia) jedenkrát týždenne. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 24. týždni.

Klinická odpoveď

Vyššia miera odpovede v porovnaní s placebom alebo MTX sa pozorovala v 2. týždni pre ACR20 a odpovede sa zachovali až do 52. týždňa.

Liečba filgotinibom 200 mg viedla k zlepšeniam všetkých jednotlivých komponentov ACR vrátane počtu citlivých a opuchnutých kĺbov, celkových hodnotení pacientom a lekárom, indexu postihnutia v rámci dotazníka na posúdenie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), hodnotenia bolesti a vysokocitlivého CRP v porovnaní s placebom alebo MTX. V dvoch štúdiách 3. fázy (FINCH 1 a FINCH 2) sa porovnávanie (oproti placebo) vykonávalo popri MTX alebo csDMARD (pozri vyššie).

Nízka aktivita a remisia ochorenia

V štúdiách 3. fázy významne vyšší podiel pacientov liečených filgotinibom 200 mg plus MTX alebo iným liekom csDMARD dosiahol nízku aktivitu a/alebo remisiu ochorenia (DAS28-CRP \leq 3,2 a DAS28-CRP $<$ 2,6) v 12. a 24. týždni v porovnaní s placebom alebo MTX. Filgotinib 200 mg bol neinferiórny voči adalimumabu v 12. týždni pre DAS28-CRP \leq 3,2 v štúdiu FINCH 1 (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Klinická odpoveď v 12., 24. a 52. týždni v štúdiách FINCH 1, 2 a 3

Liečba	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Predtým neliečení MTX			
	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
Týždeň											
ACR20 (percento pacientov)											
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 (percento pacientov)											
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 (percento pacientov)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP \leq 3,2 (percento pacientov)											
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

Liečba	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Predtým neliečení MTX			
	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
DAS28-CRP < 2,6 (percento pacientov)											
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, zmena oproti východiskovej hodnote (priemerná)											
12	-26,0 ^{†††}	-23,3 ^{†††}	-23,5	-20,3	-26,2 ^{†††}	-23,8 ^{†††}	-17,3	-27,8 ^{†††}	-26,1 ^{†††}	-27,5 ^{†††}	-22,7
24	-30,6 ^{†††}	-28,6 ^{†††}	-28,4	-26,3	-30,9 ^{†††}	-27,8 ^{††}	-25,4	-31,3 ^{†††}	-30,0 ^{†††}	-31,3 ^{†††}	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	–	–	–	–	-33,8 ^{†††}	-31,9 [†]	-33,6 ^{†††}	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: biologický liek DMARD; csDMARD: konvenčný syntetický liek DMARD; DMARD: chorobu modifikujúce antireumatikum; FIL: filgotinib; IR: účastník s nedostatočnou odpoveďou; mono: monoterapia; MTX: metotrexát; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 oproti placebo (oproti MTX v štúdiu FINCH 3) (štatisticky významný rozdiel s úpravou s ohľadom na multiplicitu).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 oproti placebo (oproti MTX v štúdiu FINCH 3) (nominálna hodnota p).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 oproti adalimumabu v štúdiu FINCH 1 (test neinferiority, štatisticky významný rozdiel s úpravou s ohľadom na multiplicitu) (analyzované iba pre párové porovnania DAS28-CRP ≤ 3,2 a < 2,6).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 oproti adalimumabu v štúdiu FINCH 1 (test neinferiority, nominálna hodnota p) (analyzované iba pre párové porovnania DAS28-CRP ≤ 3,2 a < 2,6).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 oproti adalimumabu v štúdiu FINCH 1 (test superiority, nominálna hodnota p) (analyzované iba pre párové porovnania ACR20/50/70 a DAS28-CRP ≤ 3,2 a < 2,6).

Poznámka: Porovnania sa vykonávali popri stabilnej základnej liečbe MTX (FINCH 1) alebo csDMARD (FINCH 2).

Rádiografická odpoveď

Inhibícia progresie štruktúrného poškodenia kĺbov sa hodnotila pomocou modifikovaného celkového Sharpovho skóre (modified Total Sharp Score, mTSS) a jeho komponentov, teda skóre erózie a skóre zužovania kĺbového priestoru, v 24. a 52. týždni v štúdiách FINCH 1 a FINCH 3.

U pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na MTX, viedla liečba filgotinibom plus MTX k štatisticky významnej inhibícii progresie štruktúrného poškodenia kĺbov v porovnaní s placebom plus MTX v 24. týždni (tabuľka 4). Analýzy skóre erózie a skóre zužovania priestoru kĺbov boli v súlade s celkovým skóre.

Tabuľka 4: Rádiografická odpoveď v 24. a 52. týždni v štúdiách FINCH 1 a 3

Liečba	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Predtým neliečení MTX			
	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
Týždeň								
Modifikované celkové Sharpovo skóre (mTSS), priemerná (SD) zmena oproti východiskovej hodnote								
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)

Liečba	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Predtým neliečení MTX			
	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
Podiel pacientov bez rádiografickej progresie a								
24	88 %**	86 %	86 %	81 %	81 %†	77 %	83 %†	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 %††	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: účastník s nedostatočnou odpoveďou; mono: monoterapia; MTX: metotrexát; PBO: placebo.

a Stav bez progresie definovaný ako zmena mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ oproti placebo (štatisticky významný rozdiel s úpravou s ohľadom na multiplicitu).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ oproti placebo (oproti MTX v štúdiu FINCH 3) (nominálna hodnota p).

Odpoveď fyzickej funkcie a výsledky súvisiace so zdravotným stavom

Liečba filgotinibom 200 mg viedla k významnému zlepšeniu fyzickej funkcie meranej ako zmena HAQ-DI oproti východiskovej hodnote (tabuľka 5).

Tabuľka 5: Priemerná zmena HAQ-DI oproti východiskovej hodnote v 12., 24. a 52. týždni v štúdiách FINCH 1, 2 a 3

Liečba	Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Predtým neliečení MTX			
	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
Týždeň											
Index postihnutia v rámci dotazníka na posúdenie zdravotného stavu (HAQ-DI)											
Východiskové skóre	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69***	-0,56***	-0,61	-0,42	-0,55***	-0,48***	-0,23	-0,85†††	-0,77†††	-0,76†††	-0,61
24	-0,82†††	-0,75†††	-0,78	-0,62	-0,75†††	-0,60††	-0,42	-0,94***	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	–	–	–	–	-1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: biologický liek DMARD; csDMARD: konvenčný syntetický liek DMARD; DMARD: chorobu modifikujúce antireumatikum; FIL: filgotinib; IR: účastník s nedostatočnou odpoveďou; mono: monoterapia; MTX: metotrexát; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ oproti placebo (štatisticky významný rozdiel s úpravou s ohľadom na multiplicitu).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ oproti placebo (oproti MTX v štúdiu FINCH 3) (nominálna hodnota p).

Výsledky súvisiace so zdravotným stavom sa hodnotili pomocou krátkého formulára prieskumu zdravotného stavu (Short Form, SF-36). U pacientov liečených filgotinibom 200 mg plus MTX alebo iný liek csDMARD sa preukázalo číselne väčšie zlepšenie v súhrnnom skóre fyzických zložiek SF-36, ako aj funkčného hodnotenia liečby chronického ochorenia – únava (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, FACIT-F) oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebo plus MTX/csDMARD alebo MTX v 12. a 24. týždni.

Dlhodobá účinnosť

V dlhodobej otvorenej rozšírenej štúdiu 2. fázy (DARWIN 3) sa pozorovali pretrvávajúce a stabilné odpovede, pričom odpovede ACR20/50/70 sa zachovali až počas 3 rokov u pacientov, ktorí užívali filgotinib 200 mg ako monoterapiu alebo s MTX.

Ulcerózna kolitída

Účinnosť a bezpečnosť filgotinibu podávaného jedenkrát denne sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu kombinovanej fázy 2b/3 (SELECTION) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (skóre kliniky Mayo 6 až 12; endoskopické

subskóre ≥ 2 ; subskóre rektálneho krvácania ≥ 1 ; subskóre frekvencie stolice ≥ 1 a subskóre na stupnici globálneho posúdenia lekárom ≥ 2). Štúdia SELECTION zahŕňala dve štúdie indukčnej liečby (UC-1 a UC-2), po ktorých nasledovala štúdia udržiavacej liečby (UC-3) v celkovom trvaní 58 týždňov liečby. Pacienti mohli užívať stabilné dávky súbežne užívaných liekov na ulceróznou kolitídu vrátane perorálnych aminosalicylátov, perorálnych kortikosteroidov (dávka ekvivalentná prednizónu do 30 mg/deň) a imunomodulátorov (azatioprin, 6-MP alebo metotrexát).

UC-1 bola 11-týždňová štúdia indukčnej liečby u 659 pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí nedostávali biologickú liečbu a mali nedostatočnú odpoveď, stratili odpoveď alebo netolerovali liečbu kortikosteroidmi alebo imunomodulátormi. Pacienti dostávali filgotinib 200 mg jedenkrát denne (N = 245), filgotinib 100 mg jedenkrát denne (N = 277) alebo placebo (N = 137). Vo východiskovom stave malo 56 % pacientov endoskopické subskóre 3, 24 % pacientov dostávalo iba perorálne kortikosteroidy, 23 % pacientov iba imunomodulátory, 7 % pacientov kortikosteroidy a imunomodulátory a 47 % pacientov nedostávalo kortikosteroidy ani imunomodulátory.

UC-2 bola 11-týždňová štúdia indukčnej liečby u 689 pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí dostávali biologickú liečbu a mali nedostatočnú odpoveď, stratili odpoveď alebo netolerovali liečbu blokátormi tumor nekrotizujúceho faktora (tumor necrotizing factor, TNF) alebo vedolizumabu. Pacienti dostávali filgotinib 200 mg jedenkrát denne (N = 262), filgotinib 100 mg jedenkrát denne (N = 285) alebo placebo (N = 142). Vo východiskovom stave malo 78 % pacientov endoskopické subskóre 3, u 85 % pacientov zlyhala predchádzajúca liečba aspoň jedným blokátorom TNF, u 52 % pacientov zlyhala liečba vedolizumabom a u 43 % pacientov zlyhala liečba aspoň jedným blokátorom TNF alebo vedolizumabom; 36 % pacientov dostávalo iba perorálne kortikosteroidy, 13 % pacientov iba imunomodulátory, 10 % pacientov kortikosteroidy a imunomodulátory a 41 % pacientov nedostávalo kortikosteroidy ani imunomodulátory.

Primárnym ukazovateľom v štúdiu UC-1 a UC-2 bol podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu v 10. týždni. Klinická remisia bola definovaná ako endoskopické subskóre MCS 0 alebo 1 (endoskopické subskóre 0 definované ako normálne alebo neaktívne ochorenie a subskóre 1 definované ako prítomnosť erytému, redukcia cievnej kresby a žiadna fragilita), subskóre rektálneho krvácania 0 (žiadne rektálne krvácanie) a pokles subskóre frekvencie stolice aspoň o jeden bod oproti východiskovému stavu na dosiahnutie hodnoty 0 alebo 1. Medzi kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti patrili remisia MCS, endoskopická remisia a histologická remisia v 10. týždni.

UC-3 bola 47-týždňová štúdia udržiavacej liečby u 558 pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí dosiahli klinickú odpoveď alebo remisiu v 10. týždni pri použití filgotinibu v UC-1 (N = 320) alebo UC-2 (N = 238). Klinická odpoveď bola definovaná ako zníženie MCS o ≥ 3 body a ≥ 30 % zníženie oproti východiskovému stavu so sprievodným znížením subskóre rektálneho krvácania o ≥ 1 bod alebo absolútneho subskóre rektálneho krvácania na hodnotu 0 alebo 1. Pacienti boli znova randomizovaní v 11. týždni na podávanie indukčnej dávky filgotinibu alebo placebo do 58. týždňa. Tak ako v štúdiách UC-1 a UC-2, pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov alebo imunomodulátorov. Vyžadovalo sa však postupné znižovanie dávky kortikosteroidov tri týždne po vstupe do tejto štúdie. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu v 58. týždni. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bola remisia MCS, pretrvávajúca klinická remisia, 6-mesačná klinická remisia bez užívania kortikosteroidov, endoskopická remisia a histologická remisia v 58. týždni.

Klinické výsledky

V štúdiách UC-1 a UC-2 dosiahol v 10. týždni klinickú remisiu výrazne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali filgotinib 200 mg, v porovnaní s placebom (tabuľka 6.) Výrazne vyšší podiel pacientov, ktorí nedostávali biologickú liečbu (UC-1) a ktorí dostávali filgotinib 200 mg, dosiahol remisiu MCS, endoskopickú remisiu a histologickú remisiu v 10. týždni v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (tabuľka 6).

Účinnosť v skupine užívajúcej filgotinib 100 mg v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo nebola v 10. týždni štatisticky významná v UC-1, ani v UC-2.

Tabuľka 6: Podiel pacientov spĺňajúcich koncové ukazovatele účinnosti v 10. týždni v štúdiách indukčnej liečby UC-1 a UC-2

Koncový ukazovateľ n (%)	UC-1 Predtým neliečení biologickými liekmi N = 659			UC-2 Liečenie biologickými liekmi ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Rozdiel v liečbe a 95 % IS	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Rozdiel v liečbe a 95 % IS
Klinická remisia ^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
Neúspešné TNF aj vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
Remisia MCS ^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %, 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1 %, 10,7 %)
Endoskopická remisia ^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 %)
Histologická remisia ^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 %)

IS: Interval spoľahlivosti; FIL: filgotinib; MCS: skóre kliniky Mayo

- a Liečenie biologickými liekmi = pacienti, ktorí mali v minulosti neprimeranú odpoveď, stratili odpoveď alebo netolerovali liečbu TNF blokátorm alebo vedolizumabom.
- b Primárny koncový ukazovateľ. Klinická remisia bola definovaná ako endoskopické subskóre MCS 0 alebo 1 (endoskopické subskóre 0 definované ako normálne alebo neaktívne ochorenie a subskóre 1 definované ako prítomnosť erytému, redukcia cievnej kresby a žiadna fragilita), subskóre rektálneho krvácania 0 (žiadne rektálne krvácanie) a pokles subskóre frekvencie stolice aspoň o 1 bod oproti začiatku na dosiahnutie hodnoty 0 alebo 1.
- c Analýza podskupín založená na pacientoch s neúspešnou liečbou TNF blokátorm alebo vedolizumabom v minulosti.
- d Remisia MCS bola definovaná ako MCS ≤ 2 bez individuálneho subskóre > 1.
- e Endoskopická remisia bola definovaná ako endoskopické subskóre MCS 0.
- f Histologická remisia bola vyhodnotená pomocou histologických skóre Geboesa a definovaná ako stupeň 0 z ≤ 0,3, stupeň 1 z ≤ 1,1, stupeň 2a z ≤ 2A.3, stupeň 2b z 2B.0, stupeň 3 z 3.0, stupeň 4 zo 4.0 a stupeň 5 z 5.0.

Podiel pacientov v štúdiách UC-1 a UC-2, ktorí v 10. týždni dosiahli klinickú odpoveď, bol 66,5 % a 53,1 % pre pacientov užívajúcich filgotinib 200 mg v porovnaní so 46,7 % a 17,6 % pre pacientov užívajúcich placebo.

V štúdiu udržiavacej liečby (UC-3) dosiahol v 58. týždni klinickú remisiu výraznejšie vyšší podiel pacientov užívajúcich filgotinib 200 mg alebo filgotinib 100 mg v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu, je uvedený v tabuľke 7. Remisiu MCS, pretrvávajúcu klinickú remisiu, 6-mesačnú klinickú remisiu bez užívania kortikosteroidov, endoskopickú remisiu a histologickú remisiu dosiahol v 58. týždni výrazne vyšší podiel pacientov užívajúcich filgotinib 200 mg v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

Kľúčové sekundárne výsledky účinnosti pre liečbu filgotinibom 100 mg v porovnaní s placebom neboli v 58. týždni štatisticky významné.

Tabuľka 7: Podiel pacientov spĺňajúcich koncové ukazovatele účinnosti v 58. týždni štúdie udržiavacej liečby UC-3

Koncový ukazovateľ n (%)	Indukčná liečba s FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Rozdiel v liečbe a 95 % IS
Klinická remisia^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) p < 0,0001
Predtým neliečení biologickými liekmi	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Liečenie biologickými liekmi	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
Remisia MCS^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) p < 0,0001
Pretrvávajúca klinická remisia^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) p = 0,0024
Predtým neliečení biologickými liekmi	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Liečenie biologickými liekmi	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6-mesačná klinická remisia bez užívania kortikosteroidov^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) p = 0,0055
Predtým neliečení biologickými liekmi	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Liečenie biologickými liekmi	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopická remisia^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) p = 0,0157
Histologická remisia^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

IS: Interval spoľahlivosti; FIL: filgotinib; MCS: skóre kliniky Mayo.

- a Primárny koncový ukazovateľ. Klinická remisia bola definovaná ako endoskopické subskóre MCS 0 alebo 1 (endoskopické subskóre 0 definované ako normálne alebo neaktívne ochorenie a subskóre 1 definované ako prítomnosť erytému, redukcia cievnej kresby a žiadna fragilita), subskóre rektálneho krvácania 0 (žiadne rektálne krvácanie) a pokles subskóre frekvencie stolice aspoň o 1 bod od začiatku indukčnej liečby na dosiahnutie hodnoty 0 alebo 1.
- b Analýza podskupín založená na účasti pacientov v UC-1 (predtým neliečení biologickými liekmi) alebo UC-2 (liečenie biologickými liekmi, TNF blokátorom a/alebo vedolizumabom).
- c Remisia MCS bola definovaná ako MCS ≤ 2 bez individuálneho subskóre > 1.
- d Pretrvávajúca klinická remisia bola definovaná ako klinická remisia v 10. aj 58. týždni.
- e 6-mesačná klinická remisia bez užívania kortikosteroidov bola definovaná ako klinická remisia v 58. týždni u pacientov, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku UC-3 a ktorí nedostávali kortikosteroidy aspoň 6 mesiacov pred 58. týždňom.
- f Endoskopická remisia bola definovaná ako endoskopické subskóre MCS 0.
- g Histologická remisia bola vyhodnotená pomocou histologických skóre Geboesa a definovaná ako stupeň 0 z ≤ 0,3, stupeň 1 z ≤ 1,1, stupeň 2a z ≤ 2A.3, stupeň 2b z 2B.0, stupeň 3 z 3.0, stupeň 4 zo 4.0 a stupeň 5 z 5.0.

Endoskopická odpoveď

Endoskopická odpoveď bola definovaná ako endoskopické subskóre 0 alebo 1. Podiel pacientov v štúdiách UC-1 a UC-2, ktorí dosiahli v 10. týždni endoskopickú odpoveď, bol 33,9 % a 17,2 % pre pacientov, ktorí užívali filgotinib 200 mg, v porovnaní s 20,4 % a 7,7 %, pre pacientov užívajúcich placebo. V štúdiu UC-3 dosiahlo v 58. týždni endoskopickú odpoveď 40,7 % pacientov užívajúcich filgotinib 200 mg v porovnaní s 15,3 % pacientov užívajúcich placebo.

Výsledky kvality života súvisiacej so zdravím (Health-related quality of life, HRQoL)

Pacienti užívajúci filgotinib 200 mg uvádzali zvýšenie (zlepšenie) celkového skóre a skóre všetkých štyroch oblastí v dotazníku zápalového ochorenia čriev ([Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ], črevné symptómy, systémové funkcie, emocionálne funkcie a sociálne funkcie) v 10. týždni v štúdiách UC-1 a UC-2 a v 58. týždni v štúdiu UC-3.

Dlhodobá rozšírená štúdia

Pacienti, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď alebo remisiu v 10. týždni štúdie UC-1 alebo UC-2, mali možnosť dostávať odslepený filgotinib 200 mg v štúdiu SELECTION LTE. Po 12 týždňoch ďalšej liečby filgotinibom 200 mg v štúdiu SELECTION LTE bol podiel pacientov zo štúdie UC-1 dosahujúcich čiastočnú remisiu MCS 17,1 % (12/70) a podiel pacientov zo štúdie UC-2 dosahujúcich čiastočnú remisiu MCS bol 16,7 % (15/90). Čiastočnú odpoveď MCS dosiahlo 65,7 % (46/70) a 62,2 % (56/90) pacientov. Čiastočná remisia MCS bola definovaná ako čiastočné MCS ≤ 1 a čiastočná odpoveď MCS bola definovaná ako zníženie čiastočného MCS o ≥ 2 a aspoň 30 % zníženie skóre oproti východiskovému stavu indukčnej liečby so sprievodným znížením subskóre rektálneho krvácania o ≥ 1 alebo absolútneho subskóre rektálneho krvácania na hodnotu 0 alebo 1.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s filgotinibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu chronickej idiopatickej artritídy (vrátane reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylartritídy, psoriatickej artritídy a juvenilnej idiopatickej artritídy) a ulceróznej kolitídy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní bol filgotinib rýchlo absorbovaný a jeho medián maximálnej koncentrácie v plazme sa pozoroval 2 až 3 hodiny po dávke v prípade viacnásobného dávkovania. Medián maximálnych koncentrácií jeho primárneho metabolitu GS-829845 v plazme sa pozoroval 5 hodín po dávke v prípade viacnásobného dávkovania. Expozície (AUC) a hodnoty C_{\max} filgotinibu a GS-829845 u zdravých dospelých účastníkov a pacientov s reumatoidnou artritídou a ulceróznou kolitídou boli podobné. Expozície (AUC) a hodnoty C_{\max} filgotinibu a GS-829845 sú úmerné dávke v celom terapeutickom rozsahu dávky. Koncentrácia filgotinibu v rovnovážnom stave sa dosiahla do 2 – 3 dní so zanedbateľnou akumuláciou po podávaní jedenkrát denne. Koncentrácia GS-829845 v rovnovážnom stave sa dosiahla do 4 dní s približne 2-násobnou akumuláciou po podávaní filgotinibu jedenkrát denne.

Nezistili sa klinicky relevantné rozdiely v expoziícii, keď sa filgotinib podával s jedlom s vysokým alebo nízkym obsahom tuku v porovnaní so stavom nalačno. Filgotinib možno podávať s jedlom alebo bez jedla.

Expozície filgotinibu a GS-829845 v rovnovážnom stave sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Farmakokinetické parametre filgotinibu a GS-829845 pri viacnásobnom dávkovaní po perorálnom podaní filgotinibu 200 mg s jedlom alebo bez jedla u populácií pacientov

Parameter Priemer (% CV)	Reumatoidná artritída ^a		Ulcerózna kolitída ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C _{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg·h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: koeficient variácie.

a Z intenzívnych FK analýz v štúdiách FINCH 1, FINCH 2 a FINCH 3 u pacientov s reumatoidnou artritídou užívajúcich 200 mg filgotinibu jedenkrát denne.

b Z intenzívnej FK analýzy štúdie SELECTION u pacientov s ulceróznou kolitídou užívajúcich 200 mg filgotinibu jedenkrát denne.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribúcia

Viazanie filgotinibu a GS-829845 na bielkoviny ľudskej plazmy je nízke (55 – 59 %, resp. 39 – 44 %). Pomer krvi k plazme pre filgotinib bol v rozsahu 0,85 až 1,1, čo nenasvedčuje preferenčnej distribúcii filgotinibu a GS-829845 do krvných buniek. Filgotinib a GS-829845 sú substráty transportéra P-gp.

Biotransformácia

Filgotinib sa vo veľkej miere metabolizuje, pričom približne 9,4 % a 4,5 % perorálne podanej dávky sa vylúči ako nezmenený filgotinib v moči, resp. v stolici. Filgotinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CES2 a v menšej miere prostredníctvom CES1. CES2 a CES1 vytvárajú GS-829845, účinný cirkulujúci metabolit, ktorý je približne 10-násobne slabší ako materská zlúčenina. V klinickej farmakologickej štúdií filgotinib a GS-829845 predstavovali väčšinu rádioaktivity cirkulujúcej v plazme (2,9 %, resp. 92 %). Žiadne iné významné metabolity neboli identifikované.

Keďže k účinnosti prispieva filgotinib aj GS-829845, ich expozície sa spojili do jedného parametra, AUC_{eff}. AUC_{eff} je súhrnom AUC filgotinibu a GS-829845 korigovaným z hľadiska ich príslušných molekulových hmotností a potencií.

Eliminácia

Približne 87 % podanej dávky bolo eliminovaných v moči ako filgotinib a jeho metabolity, zatiaľ čo približne 15 % dávky bolo eliminovaných v stolici. GS-829845 predstavoval približne 54 % a 8,9 % dávky vylúčennej v moči, resp. v stolici. Priemerné konečné polčasy filgotinibu a GS-829845 boli približne 7, resp. 19 hodín.

Ďalšie osobitné populácie

Hmotnosť, pohlavie, rasa a vek

Telesná hmotnosť, pohlavie, rasa ani vek nemali klinický relevantný vplyv na farmakokinetiku (AUC) filgotinibu alebo GS-829845.

Starší ľudia

Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely v priemerných expozíciách (AUC a C_{max}) filgotinibu a GS-829845 medzi staršími pacientmi vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s dospelými pacientmi vo veku < 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika filgotinibu a GS-829845 nebola ovplyvnená u účastníkov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 60 až < 90 ml/min). Nárasty expozícií (AUC) filgotinibu, GS-829845 a spojenej

hodnoty AUC_{eff} (≤ 2 -násobok) sa pozorovali u účastníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CrCl$ 30 až < 60 ml/min). U účastníkov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CrCl$ 15 až < 30 ml/min) sa expozícia filgotinibu (AUC) zvýšila 2,2-násobne a expozícia GS-829845 sa významne zvýšila 3,5-násobne, čo viedlo k 3-násobnému zvýšeniu AUC_{eff} . Farmakokinetika filgotinibu sa neskúmala u účastníkov s koncovým štádiom ochorenia obličiek ($CrCl < 15$ ml/min).

Porucha funkcie pečene

Klinicky významné zmeny v expozíciách (AUC) filgotinibu a GS-829845 individuálne alebo v ich sporej expozícii (AUC_{eff}) sa nepozorovali u účastníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B). Farmakokinetika filgotinibu sa neskúmala u účastníkov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C).

Účinok filgotinibu na iné lieky

Potenciálne interakcie medzi filgotinibom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené ďalej v tabuľke 9 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“ a žiadna zmena ako „↔“; ak nie je uvedené inak, hranice žiadneho účinku sú 70 – 143 %).

Tabuľka 9: Interakčné štúdie s filgotinibom ¹

Liek podľa terapeutických oblastí/možného mechanizmu účinku	Účinky na hladiny liekov. Priemerná percentuálna zmena v AUC, C_{max}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s filgotinibom
ANTIINFEKTÍVA		
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín (600 mg jedenkrát denne) ² (indukcia P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C_{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C_{max} : ↓ 19 % AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
Antimykotiká		
Itrakonazol (200 mg jedna dávka) ³ (inhibícia P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C_{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C_{max} : ↔ AUC_{eff} : ↑ 21 %	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
LIEKY NA ZNÍŽENIE ŽALÚDOČNEJ KYSELINY		
Famotidín (40 mg dvakrát denne) ² (zvyšuje pH v žalúdku)	Filgotinib: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C_{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
Omeprazol (40 mg jedenkrát denne) ² (zvyšuje pH v žalúdku)	Filgotinib: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C_{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí/možného mechanizmu účinku	Účinky na hladiny liekov. Priemerná percentuálna zmena v AUC, C _{max}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s filgotinibom
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY		
Atorvastatín (jednorazová dávka 40 mg) ⁴ (inhibícia CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hydroxy-atorvastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
Pravastatín (jednorazová dávka 40 mg) ⁴ (inhibícia OATP)	Pravastatín: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
Rosuvastatín (jednorazová dávka 10 mg) ⁴ (inhibícia OATP a BCRP)	Rosuvastatín: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ		
Metformín (850 mg jedna dávka) ⁴ (inhibícia OCT2, MATE1 a MATE-2K)	Metformín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
Etinylestradiol (0,03 mg jedna dávka)/levonorgestrel (0,15 mg jedna dávka) ⁴	Etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
Midazolam (2 mg jedna dávka) ^{4,5} (inhibícia CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'-OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.

GS-829845: primárny metabolit filgotinibu.

- Všetky interakčné štúdie sa uskutočnili u zdravých dobrovoľníkov.
- Štúdia sa uskutočnila s jednou 200 mg dávkou filgotinibu.
- Štúdia sa uskutočnila s jednou 100 mg dávkou filgotinibu.
- Štúdia sa uskutočnila s filgotinibom v dávke 200 mg jedenkrát denne.
- Hranice biologickej rovnocennosti sú 80 – 125 % pre midazolam a 1'-OH-midazolam.
- Keďže k účinnosti prispieva filgotinib aj GS-829845, ich expozície sa spojili do jedného parametra, AUC_{eff}. AUC_{eff} je súhrnom AUC filgotinibu a GS-829845 upraveným z hľadiska ich príslušných molekulových hmotností a potencieí.

Potenciál filgotinibu ovplyvniť iné lieky

Údaje *in vitro* nasvedčujú tomu, že filgotinib a GS-829845 neinhibujú aktivitu týchto látok: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7 pri klinicky relevantných koncentráciách. Potenciál filgotinibu indukovať *in vivo* metabolizmus sprostredkovaný konštitutívnym androstanovým receptorom (CAR) CYP2B6 nie je známy. Z *in vitro* údajov nemožno vyvodit' žiadny záver, pokiaľ ide o potenciál filgotinibu inhibovať alebo indukovať CYP1A2. *In vivo* údaje nepreukázali inhibíciu ani indukciu metabolizmu sprostredkovaného CYP3A4.

Štúdie *in vitro* nasvedčujú tomu, že filgotinib a GS-829845 nie sú inhibítormi P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ani OAT4 pri klinicky významných koncentráciách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogénny potenciál filgotinibu sa hodnotil v 6-mesačnej štúdií na transgénnych myšiach rasH2 a v 2-ročnej štúdií na potkanoch. Filgotinib nebol karcinogénny u myší pri dávke až 150 mg/kg/deň, ktorá viedla k expozícii približne 25-krát a 12-krát vyššej ako u ľudí pri dávkach 100 mg, resp. 200 mg jedenkrát denne. V 2-ročnej štúdií na potkanoch liečba filgotinibom viedla k zvýšeniu výskytu a zníženiu latencie benígnych nádorov Leydigových buniek pri najvyššej dávke 45 mg/kg/deň (expozície približne 4,2-krát vyššie ako u ľudí pri dávke 200 mg jedenkrát denne). Klinický význam tohto zistenia je malý.

Filgotinib nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* teste bakteriálnej reverznej mutácie, *in vitro* teste chromozómovej aberácie a *in vivo* teste mikronuklea u potkanov.

U potkanov sa pri expozíciách, ktoré boli 21-násobne až 28-násobne vyššie ako klinické expozície pri dávke 200 mg filgotinibu, pozorovali nežiaduce zistenia degenerácie/nekrózy ameloblastov rezákov s hranicami expozície pri hodnote hladiny bez pozorovania nežiaducich účinkov (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) v rozsahu od 3,5-násobku do 8-násobku. Význam týchto dentálnych zistení pre ľudí sa považuje za malý, pretože na rozdiel od dospelých pacientov ameloblasty u potkanov pretrvávajú do dospelosti na podporu celoživotného nepretržitého rastu rezákov.

Pri podávaní filgotinibu potkanom a psom sa pozorovala narušená spermatogenéza a histopatologické účinky na samčie reprodukčné orgány (semenníky a nadsemenníky). Pri NOAEL u psov (najcitlivejší druh) je hranica expozície 2,7-násobne vyššia pri dávke 200 mg jedenkrát denne u ľudí. Závažnosť histologických účinkov závisela od dávky. Spermatogénne a histopatologické účinky neboli úplne reverzibilné na hranici expozície približne 7-krát až 9-krát vyššej ako pri dávke 200 mg jedenkrát denne u ľudí.

V štúdiách embryu-fetálneho vývinu u potkanov a králikov sa preukázala embryoletalita a teratogenita pri expozíciách porovnateľných s dávkou 200 mg filgotinibu jedenkrát denne u ľudí. Pri všetkých úrovniach dávky filgotinibu boli pozorované viscerálne a skeletálne malformácie a/alebo variácie.

Filgotinib sa podával gravidným potkanom v dávkach 25, 50 a 100 mg/kg/deň. Pri všetkých úrovniach dávky sa pozorovali zvýšenia výskytu vnútornej hydrocefálie, dilatovaného močovodu a viacerých anomálií stavcov závislé od dávky. Pri dávke 100 mg/kg/deň bol zaznamenaný zvýšený počet skorých a neskorých resorpcií spolu so zníženým počtom životaschopných plodov. Navyše sa znížila aj telesná hmotnosť plodu.

U králikov filgotinib spôsobil viscerálne malformácie najmä v pľúcach a kardiovaskulárnom systéme pri úrovni dávky 60 mg/kg/deň. Filgotinib spôsobil skeletálne malformácie postihujúce oblasť chrbtice pri úrovni dávky 25 a 60 mg/kg/deň, a to najmä v stavcoch, rebrách a segmentoch hrudnej kosti. Pri dávke filgotinibu 10 mg/kg/deň sa vyskytli aj zrastené segmenty hrudnej kosti. Pri dávke 60 mg/kg/deň bola zdokumentovaná oneskorená osifikácia kostry.

V štúdií prenatálneho a postnatálneho vývinu s filgotinibom a GS-829845 sa u potkanov nepozorovali nežiaduce účinky na prenatálny/postnatálny vývin. Filgotinib a GS-829845 boli zistené u dojčených mláďat potkana po podávaní filgotinibu dojčiacim samiciam potkana od 6. dňa gestácie do 10. dňa po vrhu pri úrovniach dávky 2, 5 a 15 mg/kg/deň, pravdepodobne následkom prítomnosti filgotinibu v mlieku. Pri najvyššej testovanej dávke bolo systémové expozície (AUC) filgotinibu u samic potkanov približne 2-krát vyššie ako u ľudí pri dávke 200 mg jedenkrát denne. Expozície u dojčených mláďat boli menšie ako 6 % expozície matky v 10. deň po vrhu. Vzhľadom na nízke expozície zvierat sa štúdia prenatálneho/postnatálneho vývinu považovala za nepresvedčivú.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická
laktóza, monohdrát
škrob, predželatinovaný
oxid kremičitý, koloidný
kyselina fumarová
stearát horečnatý

Filmový obal

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu uchovávajúte pevne uzavretú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z bieleho polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), uzavreté polypropylénovým (PP) skrutkovacím viečkom s detskou poistkou vystlaným indukčne utesnenou hliníkovou fóliou. Každá fľaša obsahuje nádobku alebo vrecko so silikagelovým vysúšadlom a polyesterovou vatou.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu s 30 filmom obalenými tabletami a vonkajšie škatule obsahujúce 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/20/1480/001

EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. september 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Jyseleca na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii s príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a forme vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom programu je zvýšiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov a pacientov o rizikách závažných a oportúnnych infekcií, malformácií plodu (riziko v gravidite), žilového tromboembolizmu (VTE) a závažných kardiovaskulárnych udalostí (MACE), malignít vrátane nemelanómovej rakoviny kože (NMSC) a o riadení týchto rizík.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať alebo používať liek Jyseleca, v každom

členskom štáte, v ktorom je liek Jyseleca uvedený na trh, mali prístup k nasledujúcemu vzdelávaciemu balíčku, prípadne aby im bol poskytnutý:

Vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Karta pre pacienta (PAC)

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať tieto hlavné prvky:

- Všeobecný úvodný text o tom, že príručka pre zdravotníckych pracovníkov obsahuje dôležité informácie, ktorých cieľom je pomôcť pri diskusii s pacientmi pri predpisovaní filgotinibu. Príručka informuje aj o opatreniach, ktoré možno prijať na zníženie rizika pacientov v súvislosti s kľúčovými aspektmi bezpečnosti filgotinibu.
- Informácia o tom, aby zdravotnícki pracovníci informovali pacientov o dôležitosti PAC
- Riziko závažných a oportúnnych infekcií vrátane tuberkulózy (TBC) a herpesu zoster
 - Informácia o riziku infekcií počas liečby filgotinibom
 - Podrobnosti o riadení rizika infekcie s navrhnutými klinickými opatreniami, t. j. ktoré kontraindikácie treba vziať na vedomie pred začatím liečby filgotinibom, skríning na TBC, herpes zoster, vírusovú hepatitídu a opatrenia, ktoré treba prijať v prípade infekcie
 - Informácia o tom, že bezprostredne pred liečbou alebo počas liečby filgotinibom sa treba vyhnúť živým, oslabeným vakcínam
 - Informácia o príslušných pokynoch pre pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú akékoľvek prejavy naznačujúce infekciu
- Riziko embryoletality a teratogenicity
 - Informácia o riziku teratogenicity pri liečbe filgotinibom
 - Podrobnosti o opatreniach potrebných na minimalizovanie rizika expozície počas gravidity pre ženy vo fertilnom veku na základe nasledujúceho: filgotinib je počas gravidity kontraindikovaný; ženy vo fertilnom veku musia byť nabádané, aby počas liečby a aspoň 1 týždeň po skončení liečby filgotinibom používali účinnú antikoncepciu; je nutné informovať pacientky, aby svojmu lekárovi okamžite oznámili, ak si myslia, že sú tehotné alebo ak je gravidita potvrdená; zdravotnícki pracovníci by mali aktívne s pacientkami diskutovať o akýchkoľvek súčasných alebo budúcich plánoch týkajúcich sa tehotenstva
 - Informácia o tom, že treba upozorniť pacientky, ktoré dojčia alebo plánujú dojčiť, že filgotinib sa nemá používať
- Riziko venózneho tromboembolizmu (VTE)
 - Usmernenie k používaniu filgotinibu u pacientov s rizikovými faktormi pre VTE
 - Informácia o riziku VTE pri liečbe filgotinibom
 - Podrobnosti o riadení rizika VTE s navrhnutými klinickými opatreniami, t. j. prerušenie liečby filgotinibom v prípade výskytu klinických prejavov VTE, pravidelné opätovné hodnotenie rizík VTE u pacientov
- Informácie o indikáciách a dávkovaní uvedené na zdôraznenie, u koho sa má filgotinib používať
- Riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE)
 - Usmernenie k používaniu filgotinibu u pacientov s rizikovými faktormi pre MACE
 - Informácia o riziku MACE pri liečbe filgotinibom
 - U pacientov s vysokým rizikom MACE sa má filgotinib používať len v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívy liečby, spolu s príkladmi, u koho môže byť vysoké riziko
 - Informácia o riziku zvýšenia parametrov lipidov vrátane zvýšenia hladiny celkového cholesterolu a lipoproteínu s vysokou hustotou v závislosti od dávky
- Riziko malignít (vrátane nemelanómovej rakoviny kože (NMSC))
 - U pacientov s vysokým rizikom malignity sa má filgotinib používať len v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívy liečby, spolu s príkladmi, u koho môže byť vysoké riziko
 - Pripomenka týkajúca sa potreby pravidelného vyšetrenia kože u pacientov

- Predpisovanie u starších osôb (vo veku 65 rokov a starších)
 - Informácie o liečbe filgotinibom u pacientov vo veku 65 rokov a starších
 - Usmernenie k dávke filgotinibu, ktorá sa má použiť u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 65 rokov a starších
 - Informácie na zdôraznenie rizík u týchto pacientov
- Pokyny o tom, ako sa dostať k digitálnym informáciám pre zdravotníckych pracovníkov
- Pokyny o tom, kde hlásiť nežiaduce udalosti

Informačný balíček pre pacientov má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre pacientov
- Karta pre pacienta (PAC)

Karta pre pacienta má obsahovať tieto hlavné prvky:

- Kontaktné údaje o lekárovi predpisujúcom filgotinib
- Informácia o tom, že pacient má nosiť PAC vždy pri sebe, a pokyn, aby PAC ukázal zdravotníckym pracovníkom, ktorí mu poskytujú starostlivosť (t. j. lekári predpisujúci iné lieky ako filgotinib, zdravotnícki pracovníci na pohotovosti atď.)
- Informácia o prejavoch a príznakoch hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie, ktoré sú pre pacienta dôležité a musí ich poznať, aby mohol vyhľadať lekársku pomoc
- Informácia o prejavoch a príznakoch závažných a oportúnnych infekcií vrátane herpesu zoster, ktoré sú pre pacienta dôležité a musí ich poznať, aby mohol vyhľadať lekársku pomoc
 - Informácia o tom, že pacientov a ich lekárov treba upozorniť na riziko imunizácie živými vakcínami počas liečby filgotinibom
- Informácie o gravidite, antikoncepcii a dojčení
 - Dôrazné upozornenie, že filgotinib sa nesmie používať počas gravidity
 - Pokyn pre pacientky, aby počas užívania filgotinibu a aspoň 1 týždeň po skončení liečby filgotinibom používali účinnú antikoncepciu
 - Upozornenie, že filgotinib sa nemá používať počas dojčenia
- Informácie o monitorovaní hladín cholesterolu počas liečby.
- Riziko ochorenia srdca:
 - Opíšte prejavy/príznaky ochorenia srdca, ktorých si pacient musí byť vedomý, aby sa mohol obrátiť na zdravotníckeho pracovníka
- Pripomienka rizika rakoviny. Pokiaľ ide o rakovinu kože, pripomienka, aby pacient svojho lekára informoval, ak zbadá akýkoľvek nový útvar na koži.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE ŠKATULE PRE 100 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety
filgotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg filgotinibu (ako maleát).

3 ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Uviesť QR kód
www.jyseleca.eu

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepožívajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu uchovávajúte pevne uzavretú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1480/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1480/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jyseleca 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FľaŠE PRE 100 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety
filgotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg filgotinibu (ako maleát).

3 ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepožívajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu uchovávajte pevne uzavretú.**

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1480/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1480/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE ŠKATULE PRE 200 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety
filgotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg filgotinibu (ako maleát).

3 ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Uviesť QR kód
www.jyseleca.eu

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepožívajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu uchovávajúte pevne uzavretú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1480/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1480/004 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jyseleca 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FľaŠE PRE 200 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety
filgotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg filgotinibu (ako maleát).

3 ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepožívajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu uchovávajte pevne uzavretú.**

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1480/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1480/004 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety filgotinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Jyseleca a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Jyseleca
3. Ako užívať liek Jyseleca
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Jyseleca
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jyseleca a na čo sa používa

Jyseleca obsahuje liečivo filgotinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory Janusových kináz, ktoré pomáhajú znížiť zápal.

Reumatoidná artritída

Jyseleca sa používa na liečbu dospelých s reumatoidnou artritídou, zápalovým ochorením kĺbov. Liek možno použiť, ak dostatočne neúčinkovala predchádzajúca liečba alebo ak nebola znášaná. Liek Jyseleca možno používať samostatne alebo spolu s ďalším liekom na artritídu, metotrexátom.

Jyseleca znižuje zápal v tele. Pomáha znižovať bolesť, únavu, stuhnutosť a opuch kĺbov a spomaľuje poškodenie kosti a chrupavky v kĺboch. Tieto účinky vám môžu pomôcť vykonávať bežné každodenné činnosti a zlepšiť kvalitu života.

Ulcerózna kolitída

Jyseleca sa používa na liečbu dospelých s ulceróznou kolitídou, zápalovým ochorením čreva. Liek možno použiť, ak ste dostatočne dobre nereagovali na predchádzajúcu liečbu alebo ste ju neznášali. Pomáha zmierniť prejavy a príznaky ulceróznej kolitídy a znížiť vašu potrebu užívania steroidov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Jyseleca

Neužívajte liek Jyseleca

- ak ste alergický na filgotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte aktívnu tuberkulózu (TBC),

- **ak máte závažnú aktívnu infekciu** (pozrite si časť Upozornenia a opatrenia),
- **ak ste tehotná** alebo si myslíte, že ste tehotná.

→ Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **neužívajte liek Jyseleca a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Jyseleca, **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:**

- **ak máte infekciu** alebo ak často mávate infekcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte príznaky ako horúčka, rany, pocit väčšej únavy ako zvyčajne alebo problémy so zubami, pretože to môžu byť prejavy infekcie. Jyseleca môže znížiť schopnosť tela bojovať proti infekciám a existujúca infekcia sa tým môže zhoršiť alebo sa môže zvýšiť riziko nákazy novou infekciou; Ak máte cukrovku a 65 rokov alebo viac, môžete mať zvýšenú pravdepodobnosť, že dostanete infekcie.
- **ak ste niekedy mali tuberkulózu (TBC)** alebo ste boli v kontakte s niekým s TBC. Pred liečbou a počas liečby liekom Jyseleca možno budete potrebovať testy na kontrolu tuberkulózy;
- **ak ste v minulosti mali infekciu herpes zoster (pásový opar)**, Jyseleca môže umožniť jej návrat. Ak počas liečby liekom Jyseleca dostanete bolestivú kožnú vyrážku s pľuzgiermi, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môže byť prejav pásového oparu;
- **ak ste niekedy mali hepatitídu B alebo C;**
- **ak máte alebo ste mali rakovinu, fajčíte alebo ste fajčili v minulosti**, pretože váš lekár sa s vami porozpráva, či je liek Jyseleca pre vás vhodný;
- **u pacientov užívajúcich liek Jyseleca sa pozorovala nemelanómová rakovina kože.** Váš lekár môže odporučiť, aby ste absolvovali pravidelné vyšetrenia kože počas užívania lieku Jyseleca. Ak sa počas liečby alebo po liečbe vyskytnú nové kožné lézie alebo existujúce lézie zmenia vzhľad, povedzte to svojmu lekárovi;
- **ak ste nedávno dostali vakcínu** alebo ju máte dostať. Určité druhy vakcín (živé vakcíny) sa neodporúčajú počas používania lieku Jyseleca. Predtým, ako začnete užívať liek Jyseleca, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Môžu sa chcieť uistiť, že máte aktuálne očkovania;
- **ak máte alebo ste mali problémy so srdcom**, pretože váš lekár sa s vami porozpráva, či je pre vás liek Jyseleca vhodný;
- **ak ste v minulosti mali krvné zrazeniny** v žilách na nohách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia), alebo máte zvýšené riziko ich vzniku (napríklad: ak ste nedávno podstúpili rozsiahlu operáciu, ak používate hormonálnu antikoncepciu/náhradnú hormonálnu liečbu, ak vám alebo vašim blízkym príbuzným zistili poruchu zrážanlivosti krvi). Váš lekár sa s vami porozpráva, či je pre vás liek Jyseleca vhodný. Ak sa u vás objaví náhla dýchavičnosť alebo problémy s dýchaním, bolesť v hrudníku alebo bolesť v hornej časti chrbta, opuch ruky alebo nohy, bolesť alebo citlivosť v nohe alebo začervenanie či zmena sfarbenia nohy alebo ruky, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žilách.

Starší ľudia

Pacienti vo veku 65 rokov a starší môžu mať zvýšené riziko infekcií, srdcového infarktu a niektorých druhov rakoviny. Váš lekár možno rozhodne, že liek Jyseleca nie je pre vás vhodný.

Deti a dospievajúci

Tento liek nedávajte deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine sa neskúmal.

Iné lieky a Jyseleca

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä ak užívate lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém (napríklad cyklosporín alebo takrolimus).

Je tiež veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky na liečbu zlyhávania srdca, koronárneho ochorenia alebo vysokého krvného tlaku (napríklad diltiazem alebo karvedilol),
- liek fenofibrát (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu).

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Tehotenstvo

Jyseleca sa nesmie užívať v tehotenstve. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, neužívajte tento liek. Poradte sa so svojím lekárom.

Antikoncepcia

Dbajte na to, aby ste počas užívania lieku Jyseleca neotehotneli. Počas užívania lieku Jyseleca a aspoň 1 týždeň po užití poslednej dávky lieku Jyseleca musíte používať spoľahlivú antikoncepciu. Ak počas užívania lieku Jyseleca otehotniete, prestaňte užívať tablety a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Počas užívania lieku Jyseleca nedojčíte. Nie je známe, či liečivo prechádza do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Jyseleca môže spôsobovať závraty. Ak počas užívania lieku Jyseleca pociťujete závraty, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje či stroje.

Jyseleca obsahuje laktózu

Každá 100 mg filmom obalená tableta lieku Jyseleca obsahuje 76 mg laktózy a každá 200 mg filmom obalená tableta lieku Jyseleca obsahuje 152 mg laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať liek Jyseleca

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 200 mg alebo 100 mg tableta jedenkrát denne.

Ak máte 65 rokov alebo viac a máte reumatoidnú artritídu, alebo problémy s obličkami, váš lekár môže odporučiť dávku jedna 100 mg tableta jedenkrát denne. Ak máte viac ako 75 rokov a máte ulceróznou kolitídu, užívanie lieku Jyseleca sa u vás neodporúča. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte závažné problémy s pečeňou, pretože Jyseleca sa pre vás vtedy neodporúča.

Prehltnite tabletu s pohárom vody. Tabletú pred prehltnutím nelámate, nedrvté ani nežuvajte, pretože to môže zmeniť množstvo lieku, ktoré sa dostane do vášho tela. Liek Jyseleca môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami. Nepožívajte vysušadlo.

Liek Jyseleca užívajte každý deň v rovnakom čase. To vám pomôže zapamätať si, že máte užiť tablety.

Ak sa v krvných testoch ukáže, že máte nízky počet bielych alebo červených krviniek, váš lekár môže liečbu dočasne alebo trvalo zastaviť.

Ak užijete viac lieku Jyseleca, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako máte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť liek Jyseleca

- Ak vynecháte dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete.
- Ak ste neužili dávku celý deň (24 hodín), vynechanú dávku jednoducho preskočte a užite jednu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať liek Jyseleca

Ak prestanete užívať liek Jyseleca, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek prejavy nasledujúcich závažných infekcií, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo vyhľadajte lekársku pomoc:

- horúčka a príznaky infekcie močových ciest (častejšie močenie ako zvyčajne, bolesť alebo nepríjemný pocit pri močení alebo bolesť chrbta). Infekcie močových ciest sú časté (môžu postihovať do 1 z 10 osôb) a niektoré z nich môžu byť závažné;
- infekcia pľúc (pneumónia): príznaky môžu zahŕňať pretrvávajúci kašeľ, horúčku, dýchavičnosť a únavu; Je menej častá (môže postihovať do 1 zo 100 osôb);
- pásový opar (herpes zoster): príznaky môžu zahŕňať bolestivú kožnú vyrážku s pľuzgiermi. Je menej častý (môže postihovať do 1 zo 100 osôb);
- infekcia krvi (sepsa): menej častá (môže postihovať do 1 zo 100 osôb).

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi:

Časté

(môžu postihovať do 1 z 10 osôb)

- infekcie hrdla a nosa,
- závraty,
- pocit nevoľnosti (nauzea).

V krvných testoch sa môže preukázať:

- nízky počet bielych krviniek (lymfocytov).

Menej časté

(môžu postihovať do 1 zo 100 osôb)

V krvných testoch sa môže preukázať:

- nízky počet bielych krviniek (neutrofilov),
- zvýšenie hladiny svalového enzýmu nazývaného kreatínfosfokináza,
- zvýšená hladina tuku v krvi (cholesterol).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Jyseleca

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu uchovávať pevne uzavretú. Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že tesnenie na otvore fľaše je narušené alebo chýba.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jyseleca obsahuje

- Liečivo je filgotinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 alebo 200 mg filgotinibu (ako filgotinib maleát).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, predželatinovaný škrob, koloidný oxid kremičitý, kyselina fumarová, stearát horečnatý
Filmový obal: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Jyseleca a obsah balenia

Jyseleca 100 mg filmom obalené tablety sú béžové s rozmermi 12 mm × 7 mm v tvare kapsuly s nápisom „G“ na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Jyseleca 200 mg filmom obalené tablety sú béžové s rozmermi 17 mm × 8 mm v tvare kapsuly s nápisom „G“ na jednej strane a „200“ na druhej strane.

Liek Jyseleca 100 mg a 200 mg je dostupný vo fľašiach po 30 tabliet a v baleniach s 3 fľašami, pričom v každej je 30 tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysušadlo, ktoré sa musí nechať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagélové vysušadlo sa nachádza v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa požiť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Tlf: 00800 7878 1345

Deutschland

Galapagos Biopharma Germany GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Galapagos Biopharma Spain, SLU.
Tel: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

Hrvatska

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

Ireland

Galapagos Biopharma Ireland Ltd
Tel: 00800 7878 1345

Ísland

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Sími: T: 00800 7878 1345

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Galapagos Biopharma Norway AS
Tlf: 00800 7878 1345

Österreich

Galapagos Biopharma Austria GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Polska

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

Portugal

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

România

Swedish Orphan Biovitrum
Tel: +40 31 229 51 96

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Galapagos Biopharma Finland Oy
Puh/Tel: 00800 7878 1345

Sverige

Galapagos Biopharma Sweden AB
Tel: 00800 7878 1345

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Galapagos Biotech Limited
Tel: 0800 072 7878

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uviesť QR kód
www.jyseleca.eu