

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jyseleca 100 mg comprimate filmate
Jyseleca 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Jyseleca 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține maleat de filgotinib echivalent cu filgotinib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 76 mg (sub formă de monohidrat).

Jyseleca 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține maleat de filgotinib echivalent cu filgotinib 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 200 mg conține lactoză 152 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Jyseleca 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, de culoare bej, în formă de capsulă, cu dimensiunile 12 x 7 mm, având „G” marcat pe o parte și „100” pe cealaltă parte.

Jyseleca 200 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, de culoare bej, în formă de capsulă, cu dimensiunile 17 x 8 mm, având „G” marcat pe o parte și „200” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Jyseleca este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX).

Colită ulcerativă

Jyseleca este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, respectiv un agent biologic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu filgotinib trebuie început de către un medic cu experiență în tratamentul poliartritei reumatoide sau al colitei ulcerative.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată de filgotinib la pacienții adulți este de 200 mg o dată pe zi.

La adulții cu risc crescut de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne (vezi pct. 4.4), doza recomandată este de 100 mg, cu administrare o dată pe zi și această doză poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi, în cazul în care boala nu este controlată suficient. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

Colita ulcerativă

Tratament de inducție

Doza recomandată pentru tratamentul de inducție este de 200 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu colită ulcerativă care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu filgotinib 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor (vezi pct. 5.1). Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu filgotinib.

Tratament de întreținere

Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 200 mg o dată pe zi.

La adulții cu risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne (vezi pct. 4.4), doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 100 mg, o dată pe zi. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

Monitorizarea de laborator și începerea sau întreruperea administrării dozei

Îndrumările privind monitorizarea de laborator și începerea sau întreruperea administrării dozei sunt furnizate în Tabelul 1. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, până la controlarea infecției (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1: Îndrumări privind analizele și monitorizarea de laborator

Analiza de laborator	Acțiune	Îndrumare privind monitorizarea
Numărul absolut de neutrofile (NAN)	Tratamentul nu trebuie început, sau trebuie întrerupt, dacă valoarea NAN este $< 1 \times 10^9$ celule/l. Tratamentul poate fi reluat după ce NAN revine peste această valoare.	Înainte de începerea tratamentului și, ulterior, conform tratamentului de rutină al pacientului
Numărul absolut de limfocite (NAL)	Tratamentul nu trebuie început, sau trebuie întrerupt, dacă valoarea NAL este $< 0,5 \times 10^9$ celule/l. Tratamentul poate fi reluat după ce NAL revine peste această valoare.	
Hemoglobina (Hb)	Tratamentul nu trebuie început, sau trebuie întrerupt, dacă valoarea Hb este < 8 g/dl. Tratamentul poate fi reluat după ce Hb revine peste această valoare	
Parametri lipidici	Pacienții trebuie tratați conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie	La 12 săptămâni după începerea tratamentului și, ulterior, conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie

Grupe speciale de pacienți*Pacienți vârstnici**Poliartrita reumatoidă*

La pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 65 ani și peste, doza recomandată este de 100 mg, o dată pe zi și poate fi crescută la 200 mg, o dată pe zi, în cazul în care boala nu este controlată suficient (vezi pct 4.4). Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

Colita ulcerativă

La pacienții cu colită ulcerativă cu vârsta de 65 ani și peste, doza recomandată este de 200 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de inducție și de 100 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de întreținere. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi (vezi pct 4.4). Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă. Filgotinib nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, deoarece nu există date pentru această populație.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 ml/minut). O doză de filgotinib 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea filgotinibului la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Jyseleca poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Nu a fost studiat dacă comprimatele pot fi divizate, sfărâmate sau mestecate și se recomandă ca comprimatele să fie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoză (TBC) activă sau infecții grave active (vezi pct. 4.4).

Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu există alternative de tratament adecvate la pacienții:

- cu vârsta de 65 ani și peste;
- cu istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum ar fi cei care fumează sau care au fumat o perioadă îndelungată);
- cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiuni maligne curențe sau antecedente de afecțiuni maligne)

Medicamente imunosupresoare

Administrarea filgotinibului în asociere cu alte imunosupresoare puternice, cum sunt ciclosporina, tacrolimusul, cu inhibitori biologici sau cu alți inhibitori ai kinazelor Janus (JAK) nu este recomandată, întrucât riscul de efect imunosupresor adăugat nu poate fi exclus.

Infecții

La pacienții cărora li s-a administrat filgotinib au fost raportate infecții, inclusiv infecții grave. Infecția gravă raportată cel mai frecvent în legătură cu filgotinib a fost pneumonia (vezi pct. 4.8). Printre infecțiile oportuniste care au fost raportate în legătură cu filgotinib se numără TBC, candidoza esofagiană și criptococoza.

Trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile tratamentului înainte de începerea administrării de filgotinib la pacienți:

- care au o infecție cronică sau recurentă
- care au fost expuși la TBC
- care au antecedente de infecție gravă sau oportunistă
- care au locuit sau au călătorit în zone cu TBC endemică sau micoze endemice; sau
- care au afecțiuni subiacente ce îi pot predispute la infecții.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecții în timpul și ulterior tratamentului cu filgotinib. Dacă apare o infecție în timpul tratamentului cu filgotinib,

pacientul trebuie monitorizat cu atenție și tratamentul cu filgotinib trebuie întrerupt temporar dacă pacientul nu răspunde la tratamentul antimicrobian standard. Tratamentul cu filgotinib poate fi reluat după ce infecția este controlată.

Deoarece vârstnicii și pacienții cu diabet prezintă, în general, o incidență mai mare a infecțiilor, trebuie luate măsuri de precauție la tratarea pacienților vârstnici și a celor cu diabet. La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, filgotinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi pct. 4.2).

Tuberculoză

Pacienții trebuie testați pentru TBC înainte de începerea administrării de filgotinib. Filgotinibul nu trebuie administrat la pacienții cu TBC activă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu TBC latentă, tratamentul antimicrobian standard trebuie început înainte de administrarea filgotinib.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se decela apariția semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții care au avut rezultat negativ la testul pentru TBC latentă înainte de începerea tratamentului cu filgotinib.

Reactivare virală

Reactivarea virală, inclusiv cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu herpes zoster), a fost raportată în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). În studiile clinice pentru poliartrita reumatoidă, riscul de herpes zoster a părut mai mare în rândul pacientelor, a pacienților asiatici, a pacienților cu vârsta ≥ 50 ani, pacienților cu istoric medical de herpes zoster, pacienților cu istoric medical de boală pulmonară cronică și a pacienților tratați cu filgotinib 200 mg o dată pe zi. Dacă pacientul manifestă herpes zoster, tratamentul cu filgotinib trebuie întrerupt temporar până când episodul se rezolvă.

Testarea pentru hepatită virală și monitorizarea pentru depistarea reactivării trebuie să se facă în conformitate cu ghidurile clinice, înainte de începerea și pe parcursul tratamentului cu filgotinib. Pacienții cu rezultat pozitiv atât pentru anticorpii hepatitei C, cât și pentru ARN-ul virusului hepatic C au fost excluși din studiile clinice. Pacienții cu rezultat pozitiv pentru antigenul de suprafață al hepatitei B sau pentru ADN-ul viral al hepatitei B au fost excluși din studiile clinice.

Afecțiuni maligne

Limfomul și alte neoplasme maligne au fost raportate la pacienții cărora li se administrează inhibitori JAK, inclusiv filgotinib. Într-un studiu extins, randomizat, controlat activ, efectuat tofacitinib (un alt inhibitor JAK), privind artrita reumatoidă la pacienții cu vârsta de 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, pentru tofacitinib s-a observat o incidență crescută de afecțiuni maligne, în special cancer pulmonar, limfom și cancer cutanat non-melanom (CCNM), comparativ cu inhibitorii TNF.

La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, pacienții care sunt sau au fost fumători o perioadă îndelungată sau care prezintă alți factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiuni maligne curente sau antecedente de afecțiuni maligne), filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Cancer cutanat non-melanom

Au fost raportate cazuri de CCNM la pacienții tratați cu filgotinib. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care sunt expuși unui risc crescut de cancer cutanat.

Anomalii hematologice

Valori $NAN < 1 \times 10^9$ celule/l (vezi pct. 4.8) și $NAL < 0,5 \times 10^9$ celule/l au fost raportate la $\leq 1\%$ din pacienți în studiile clinice pentru poliartrita reumatoidă și la $< 3\%$ din pacienții din studiile clinice pentru colita ulcerativă. Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt temporar la pacienții la care

se observă valori NAN $<1 \times 10^9$ celule/l, NAL $<0,5 \times 10^9$ celule/l sau hemoglobină <8 g/dl în timpul abordării terapeutice de rutină a pacientului (vezi pct. 4.2).

Imunizări

Utilizarea vaccinurilor vii în timpul sau imediat ulterior tratamentului cu filgotinib nu este recomandată. Se recomandă ca imunizările, inclusiv imunizările profilactice pentru zoster, să fie menținute la zi conform ghidurilor de imunizare actuale, înainte de începerea tratamentului cu filgotinib.

Lipide

Tratamentul cu filgotinib a fost asociat cu creșteri dependente de doză ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total și concentrațiile lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL), în timp ce concentrațiile lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) prezentau numai o creștere ușoară (vezi pct. 4.8). Colesterolul LDL a revenit la concentrațiile dinaintea tratamentului la majoritatea pacienților care au început un tratament cu statine în timp ce luau filgotinib. Efectul acestor creșteri ale parametrilor lipidici asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu a fost stabilit (vezi pct. 4.2 pentru îndrumări privind monitorizarea).

Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE)

Evenimentele MACE au fost observate la pacienții cărora li se administrează filgotinib. Într-un studiu extins, randomizat, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK), privind artrita reumatoidă la pacienții cu vârsta de 50 ani și peste cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, pentru tofacitinib s-a observat o incidență crescută de evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), definite drept deces cardiovascular, infarct miocardic (IM) non-letal și accident vascular cerebral nin-letal, comparativ cu inhibitorii TNF.

Prin urmare, la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, pacienții care sunt sau au fost fumători o perioadă îndelungată și la pacienții cu istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau cu alți factori de risc cardiovascular, filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Tromboembolism venos (TEV)

Evenimentele de tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) au fost raportate la pacienții cărora li se administrează inhibitori JAK, inclusiv filgotinib.

Într-un studiu extins, randomizat, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK), privind artrita reumatoidă la pacienții cu vârsta de 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, pentru tofacitinib s-a observat o incidență crescută de TEV, inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), dependent de doză, comparativ cu inhibitorii TNF.

La pacienții cu factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (vezi și pct. 4.4 „Evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE)” și „Afecțiuni maligne”), filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV, alții decât factorii de risc cardiovascular sau factorii de risc pentru afecțiuni maligne, filgotinib trebuie utilizat cu prudență. Factorii de risc pentru TEV, alții decât factorii de risc cardiovascular sau factorii de risc pentru afecțiuni maligne, includ pacienții cu TEV anterior, pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore, imobilizare, utilizare de anticoncepționale hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală, tulburări de coagulare ereditare.

Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu filgotinib, pentru a monitoriza modificările riscului de TEV.

Se evaluează prompt pacienții cu semne și simptome de TEV și se oprește definitiv tratamentul cu filgotinib la pacienții cu suspiciune de TEV, indiferent de doză.

Utilizarea la pacienți cu vârsta de 65 ani și peste

Avându-se în vedere riscul crescut de MACE, afecțiuni maligne, infecții severe și mortalitatea de orice cauză la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, așa cum se observă într-un studiu randomizat extins, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK), filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Conținut de lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra filgotinibului

Filgotinibul este metabolizat în principal de către carboxilesteraza 2 (CES2) care poate fi inhibat *in vitro* de medicamente cum sunt fenofibrat, carvedilol, diltiazem sau simvastatină. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută.

Efectele filgotinibului asupra altor medicamente

Filgotinibul nu este un inhibitor sau un inductor relevant din punct de vedere clinic al majorității enzimelor sau transportorilor implicați în mod obișnuit în interacțiuni, precum enzimele citocromului P450 (CYP) și UDP-glucuronoziltransferazele (UGT).

Studiile *in vitro* sunt neconcludente în privința potențialului filgotinibului de a induce CYP2B6. Inducția *in vivo* nu poate fi exclusă.

Studiile *in vitro* sunt neconcludente în privința potențialului filgotinibului de a induce sau inhiba CYP1A2. Nu au fost efectuate studii clinice pentru investigarea interacțiunilor cu substraturile CYP1A2 și, prin urmare, efectul *in vivo* potențial de inducere și inhibare concomitentă a CYP1A2 de către filgotinib nu este cunoscut. Se recomandă prudență atunci când filgotinib este administrat concomitent cu substraturi cu un indice terapeutic îngust ale CYP1A2.

În cadrul unui studiu clinic farmacologic, nu s-a observat niciun efect asupra farmacocineticii contraceptivului combinat care conține etinilestradiol și levonorgestrel, atunci când acesta a fost administrat concomitent cu filgotinib; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de contraceptiv oral.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu filgotinib și timp de cel puțin 1 săptămână după încetarea acestuia.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea filgotinibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pe baza constatărilor la animale, filgotinibul poate afecta fătul și, prin urmare, este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgotinibul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, Jyseleca nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile la animale, s-au observat fertilitate redusă, spermatogeneză deficitară și efecte histopatologice asupra organelor de reproducere masculine (vezi pct. 5.3). Datele din cele două studii clinice specifice de fază 2 (MANTA și MANTA RAY, n = 240) privind evaluarea siguranței testiculare umane la bărbații cu artrită inflamatorie și boli inflamatorii intestinale nu au stabilit o diferență între grupele de tratament în proporția pacienților care au prezentat o reducere de 50% sau mai mult a parametrilor seminali față de vizita inițială în săptămâna 13 (criteriu principal final de evaluare comasat: filgotinib 6,7%, placebo 8,3%) și în săptămâna 26. În plus, datele nu au prezentat nicio modificare relevantă în ceea ce privește nivelurile hormonilor sexuali sau vreo modificare față de vizita inițială în ceea ce privește parametrii seminali în grupele de tratament. Per total, aceste date clinice nu au fost sugestive pentru efectele asociate filgotinib asupra funcției testiculare.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității la femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Filgotinibul are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția de amețeli și vertij în timpul tratamentului cu Jyseleca (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrita reumatoidă

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt greață (3,5%), infecție a tractului respirator superior (ITRS, 3,3%), infecție a tractului urinar (ITU, 1,7%), amețeli (1,2%) și limfopenie (1,0%).

Colita ulcerativă

În principiu, profilul general de siguranță observat la pacienții cu colită ulcerativă tratați cu filgotinib a fost în general consecvent cu profilul de siguranță observat la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse sunt bazate pe studiile clinice (Tabelul 2). Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$).

Tabelul 2: Reacții adverse

Frecvență^a	Reacție adversă
<i>Infecții și infestări</i>	
Frecvente	Infecție a tractului urinar (ITU) Infecție a tractului respirator superior (ITRS)
Mai puțin frecvente	Herpes zoster Pneumonie Septicemie
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente	Limfopenie
Mai puțin frecvente	Neutropenie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Mai puțin frecvente	Hipercolesterolemie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	Amețeli
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Mai puțin frecvente	Vertij
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	Greață
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente	Scăderea fosfatemiei
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale creatinfosfokinazei sanguine

a Frecvența se bazează pe datele cumulative din perioada presalvare controlată cu placebo (săptămâna 12) din studiile FINCH 1 și 2 și DARWIN 1 și 2, de la pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg. Frecvențele raportate în studiul SELECTION la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au fost în general în concordanță cu frecvențele raportate în studiile privind poliartrita reumatoidă.

Modificări în valorile analizelor de laborator

Creatinină

În timpul tratamentului cu filgotinib, a apărut o creștere a valorilor creatininei serice. În săptămâna 24 a studiilor de fază 3 (FINCH 1, 2 și 3), creșterea medie (AS) a creatininei serice față de valoarea de la momentul inițial a fost de 0,07 (0,12) și de 0,04 (0,11) mg/dl pentru filgotinib 200 mg și, respectiv, 100 mg. Valorile medii ale creatininei s-au menținut în intervalul normal.

Lipide

Tratamentul cu filgotinib a fost asociat cu creșteri dependente de doză ale colesterolului total și concentrațiilor HDL, în timp ce concentrațiile LDL au crescut ușor. Rapoartele LDL/HDL s-au menținut, în general, neschimbate. Modificările valorilor lipidelor s-au observat în primele 12 săptămâni de tratament cu filgotinib și s-au menținut stabile ulterior.

Fosfat seric

Pe durata tratamentului cu filgotinib au apărut scăderi, în general ușoare, tranzitorii sau intermitente și dependente de doză ale nivelurilor fosfatului seric și care s-au rezolvat fără întreruperea tratamentului. În săptămâna 24 a studiilor de fază 3 (FINCH 1, 2 și 3), au fost raportate valori ale fosfatului seric mai mici de 2,2 mg/dl (limita inferioară a normalului) la 5,3% și 3,8% dintre subiecții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg și, respectiv, 100 mg; nu au fost raportate valori mai mici de 1,0 mg/dl.

În studiile de fază 3 controlate cu placebo cu terapie de fond cu MARMB (FINCH 1 și FINCH 2) pe parcursul a 12 săptămâni, au fost raportate niveluri ale fosfatului seric mai mici de 2,2 mg/dl la 1,6%, 3,1% și 2,4% în grupurile cu placebo, filgotinib 200 mg și, respectiv, filgotinib 100 mg.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Poliartrita reumatoidă

În studiile controlate cu placebo cu terapie de fond cu MARMB (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 și DARWIN 2), frecvența infecțiilor pe parcursul celor 12 săptămâni în grupul cu filgotinib 200 mg a fost de 18,1%, comparativ cu 13,3% în grupul cu placebo. În studiul controlat cu MTX, FINCH 3, frecvența infecțiilor pe parcursul celor 24 săptămâni în grupul cu filgotinib 200 mg în monoterapie și în grupul cu filgotinib 200 mg plus MTX a fost de 25,2% și, respectiv, 23,1%, comparativ cu 24,5% în grupul cu MTX. Rata globală a incidenței ajustată în funcție de expunere (RIAE) pentru infecții, în grupul cu filgotinib 200 mg, în cadrul tuturor celor șapte studii clinice de fază 2 și 3 (2267 pacienți), a fost de 26,5 la 100 pacienți-ani de expunere (PAE).

În studiile controlate cu placebo cu terapie de fond cu MARMB, frecvența infecțiilor grave pe parcursul celor 12 săptămâni în grupul cu filgotinib 200 mg a fost de 1,0%, comparativ cu 0,6% în grupul cu placebo. În studiul controlat cu MTX, FINCH 3, frecvența infecțiilor grave pe parcursul celor 24 săptămâni în grupul cu filgotinib 200 mg în monoterapie și în grupul cu filgotinib 200 mg plus MTX a fost de 1,4% și, respectiv, 1,0%, comparativ cu 1,0% în grupul cu MTX. RIAE globală pentru infecții grave, în grupul cu filgotinib 200 mg, în cadrul tuturor celor șapte studii clinice de fază 2 și 3 (2267 pacienți), a fost de 1,7 la 100 PAE. Cea mai frecventă infecție gravă a fost pneumonia. RIAE pentru infecții grave s-a menținut stabilă în cazul expunerii pe termen lung.

În studiile clinice privind poliartrita reumatoidă a existat o incidență mai mare a infecțiilor grave la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

În studiile controlate cu placebo cu terapie de fond cu MARMB, frecvențele reacțiilor adverse la medicament (RAM) infecțioase pe parcursul celor 12 săptămâni în grupul cu filgotinib 200 mg, comparativ cu placebo, au fost: ITRS (3,3% față de 1,8%), ITU (1,7% față de 0,9%), pneumonie (0,6% față de 0,4%) și herpes zoster (0,1% față de 0,3%). Majoritatea evenimentelor de herpes zoster s-au manifestat la nivelul unui singur dermatom și nu au fost grave. RIAE total pentru herpes zoster în toate cele șapte studii clinice de fază 2 și 3 (2 267 și 1 647 pacienți în total pentru 200 mg și, respectiv, 100 mg) a fost de 1,6 și 1,1 la 100 PAE în grupul cu 200 mg și, respectiv, grupul cu 100 mg.

Colită ulcerativă

Tipurile de infecții grave din studiile clinice pentru colita ulcerativă au fost în general similare cu cele raportate în studiile clinice privind poliartrita reumatoidă cu grupuri de tratament supuse monoterapiei cu filgotinib.

În cadrul celor două studii de inducție controlate cu placebo, frecvența infecțiilor grave a fost de 0,6% în grupul cu filgotinib 200 mg, 1,1% în grupul cu filgotinib 100 mg și 1,1% în grupul cu placebo. În studiul de întreținere controlat cu placebo, frecvența infecțiilor grave în grupul cu filgotinib 200 mg a fost de 1%, comparativ cu 0% în grupul respectiv cu placebo. În studiul de întreținere, în grupul cu filgotinib 100 mg, frecvența infecțiilor grave a fost de 1,7%, comparativ cu 2,2% în grupul respectiv cu placebo.

Infecții oportuniste (excluzând TBC)

În studiile controlate cu placebo privind poliartrita reumatoidă cu terapie de fond cu MARMB nu au apărut infecții oportuniste pe parcursul celor 12 săptămâni în grupul cu filgotinib 200 mg sau în grupul cu placebo. În studiul controlat cu MTX, FINCH 3, frecvența infecțiilor oportuniste pe parcursul celor 24 săptămâni a fost de 0, 0,2% și 0 în grupul cu filgotinib 200 mg în monoterapie, în grupul cu filgotinib 200 mg plus MTX și, respectiv, în grupul cu MTX. RIAE globală pentru infecții oportuniste, în grupul cu filgotinib 200 mg, în cadrul tuturor celor șapte studii clinice de fază 2 și 3 (2 267 pacienți) pentru poliartrita reumatoidă, a fost de 0,1 la 100 PAE.

Greață

Greața a fost, în general, trecătoare și s-a raportat în primele 24 de săptămâni de tratament cu filgotinib.

Creatinfosfokinază

Creșterile dependente de doză ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK) au apărut în primele 12 săptămâni de tratament cu filgotinib și s-au menținut stabile ulterior. În săptămâna 24 a studiilor de fază 3 (FINCH 1, 2 și 3), creșterea medie (AS) a CPK față de valoarea de la momentul inițial a fost de -16 (449), de 61 (260) și de 33 (80) U/l pentru placebo, filgotinib 200 mg și, respectiv, 100 mg.

În cadrul studiilor de fază 3 controlate cu placebo cu terapie de fond cu MARMB (FINCH 1 și FINCH 2) până la 12 săptămâni, creșteri ale valorilor CPK $> 5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) au fost raportate la 0,5%, 0,3% și 0,3% din pacienții din grupul cu placebo, cu filgotinib 200 mg și, respectiv, cu filgotinib 100 mg. Majoritatea creșterilor $> 5 \times$ LSVN nu au necesitat încetarea tratamentului.

Experiența din studiile de extensie pe termen lung

Poliartrita reumatoidă

În cadrul studiului de extensie pe termen lung DARWIN 3, pacienții înrolați din DARWIN 1 (N=497) au primit filgotinib o dată pe zi pentru o durată mediană de 5,3 ani și pacienții înrolați din DARWIN 2 (N=242) au primit filgotinib o dată pe zi pentru o durată mediană de 5,6 ani. În cadrul studiului de extensie pe termen lung FINCH 4, 1 530 pacienți au primit filgotinib 200 mg o dată pe zi și 1 199 pacienți au primit filgotinib 100 mg o dată pe zi, pentru o durată mediană de 1,5 ani. Profilul de siguranță al filgotinibului a fost similar cu cel observat în studiile de fază 2 și 3.

Colita ulcerativă

În studiul de extensie pe termen lung (SELECTION LTE) la pacienții care au participat la studiul SELECTION, pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) sau placebo (N = 133) pe durate mediane de 55, 36 și, respectiv, 32 de săptămâni. Profilul de siguranță al filgotinib a fost similar cu cel din studiile de inducție și întreținere SELECTION.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Filgotinibul a fost administrat în cadrul studiilor clinice urmând o schemă de administrare cu doză unică și o dată pe zi până la 450 mg, fără toxicitate care să limiteze doza. Evenimentele adverse au fost comparabile cu cele observate la doze mai scăzute și nu s-au identificat toxicități specifice. Datele farmacocinetice după administrarea unei doze unice de filgotinib 100 mg la subiecți sănătoși indică faptul că aproximativ 50% din doza administrată se elimină în decurs de 24 de ore de la administrarea dozei și 90% din doză se elimină în decurs de 72 de ore. În eventualitatea unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru depistarea semnelor și simptomelor de reacții adverse. Tratamentul supradozajului cu filgotinib constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Nu se cunoaște dacă filgotinibul poate fi eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai kinazelor Janus (JAK), codul ATC: L04AF04

Mecanism de acțiune

Filgotinibul este un inhibitor concurent cu adenzinotriofosfatul (ATP) și reversibil al familiei JAK. JAK sunt enzime intracelulare care transmit semnale provenite din interacțiunile citokinelor sau receptorilor factorului de creștere pe membrana celulară. JAK1 este important în medierea semnalelor citokinelor inflamatorii, în timp ce JAK2 este important în medierea mielopoiezei și eritropoiezei, iar semnalele JAK3 joacă un rol esențial în homeostaza imunologică și a limfopoiezei. Pe parcursul căii de semnalizare, JAK fosforilează și activează traductorii de semnal și activatorii de transcripție (STAT), care modulează activitatea intracelulară, inclusiv expresia genică. Filgotinibul modulează aceste căi de semnalizare, împiedicând fosforilarea și activarea STAT. În analizele biochimice, filgotinibul a inhibat preferențial activitatea JAK1 și au arătat o selectivitate de > 5 ori mai mare a filgotinibului pentru JAK1, față de JAK2, JAK3 și TYK2. În analizele celulare umane filgotinibul a inhibat preferențial semnalizarea mediată de JAK1/JAK3 în aval de receptorii heterodimerici ai citokinelor pentru interleukinele (IL)-2, IL-4 și IL-15, IL-6 mediat de JAK1/2 și interferonii de tip I mediate de JAK1/TYK2, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2 sau JAK2/TYK2. În analizele *in vitro*, GS-829845, principalul metabolit al filgotinibului a fost de aproximativ 10 ori mai puțin activ decât filgotinibul, manifestând totodată o activitate inhibitorie preferențială similară pentru JAK1. Într-un model *in vivo* la șobolan, efectul farmacodinamic general a fost determinat predominant de metabolit.

Efecte farmacodinamice

Inhibarea fosforilării STAT1 indusă de IL-6

Administrarea de filgotinib a determinat o inhibare dependentă de doză a fosforilării STAT1 indusă de IL-6 în sângele integral de la subiecți sănătoși. Administrarea de filgotinib nu a afectat fosforilarea STAT5 indusă de GM-CSF asociat cu JAK2.

Imunoglobuline

În cadrul FINCH 1, 2 și 3, mediana și intervalele intercuartilice pentru valorile serice ale IgG, IgM și IgA s-au menținut, în mare parte, în intervalele de referință normale pe parcursul celor 24 săptămâni de tratament cu filgotinib la pacienții cu poliartrită reumatoidă și pe parcursul a până la 58 de săptămâni de tratament la pacienții cu colită ulcerativă.

Efecte hematologice

În studiile FINCH 1, 2 și 3, la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratamentul cu filgotinib a fost asociat cu o creștere redusă și tranzitorie a valorii medii a NAL, care s-a menținut în intervalele de referință normale și a revenit treptat la sau aproape de valorile de la momentul inițial în condiții de continuare a tratamentului până în săptămâna 12. În cadrul FINCH 1, 2 și 3, valorile mediane ale hemoglobinei s-au menținut stabile, în intervalul normal, pe parcursul celor 24 săptămâni de tratament cu filgotinib. O ușoară scădere a valorilor mediane ale trombocitelor a apărut în primele 4 săptămâni de tratament cu filgotinib și s-au menținut stabile ulterior, pe parcursul celor 24 de săptămâni. Valorile mediane ale trombocitelor s-au menținut în intervalul normal.

În studiul SELECTION, la pacienții cu colită ulcerativă, valorile mediane ale hemoglobinei s-au menținut stabile pe parcursul celor 58 de săptămâni de tratament cu filgotinib.

Proteina C reactivă

Scăderile valorilor serice ale proteinei C reactive (PCR) s-au observat încă din primele 2 săptămâni de la începerea tratamentului cu filgotinib și s-au menținut pe parcursul celor 24 săptămâni de tratament

la pacienții cu poliartrită reumatoidă și pe parcursul a până la 58 de săptămâni de tratament la pacienții cu colită ulcerativă.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă

Eficacitatea și siguranța filgotinibului administrat o dată pe zi au fost evaluate în cadrul a trei studii de fază 3 (FINCH 1, 2 și 3). Acestea au fost studii multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, la pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor din 2010 ale Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology, ACR)/Ligii Europene împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism, EULAR).

FINCH 1 a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni la 1 755 de pacienți cu poliartrită reumatoidă care au avut un răspuns inadecvat la MTX. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi, filgotinib 100 mg o dată pe zi, adalimumab o dată la 2 săptămâni sau placebo, acestea fiind adăugate la terapia de fond stabilă cu MTX. În săptămâna 24, pacienții cărora li se administra placebo au fost randomizați din nou la filgotinib 100 mg sau 200 mg o dată pe zi, până în săptămâna 52. Criteriul principal final de evaluare a fost proporția de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12.

FINCH 2 a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni la 448 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au avut un răspuns inadecvat la MARMB biologice (MARM-B). Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi, filgotinib 100 mg o dată pe zi sau placebo, acestea fiind adăugate la terapia de fond stabilă continuă cu doza de MARMB convenționale sintetice (MARM-CS: MTX, hidroxiclorochină, sulfasalazină sau leflunomidă). Criteriul principal final de evaluare a fost proporția de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12.

FINCH 3 a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni la 1 249 pacienți cu poliartrită reumatoidă care nu au fost expuși anterior la tratamentul cu MTX. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi plus MTX o dată pe săptămână, filgotinib 100 mg o dată pe zi plus MTX o dată pe săptămână, filgotinib 200 mg (în monoterapie) o dată pe zi sau MTX (în monoterapie) o dată pe săptămână. Criteriul principal final de evaluare a fost proporția de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 24.

Răspuns clinic

Au fost observate rate de răspuns mai mari comparativ cu placebo sau MTX în săptămâna 2 pentru ACR20, iar răspunsurile s-au menținut până în săptămâna 52.

Tratamentul cu filgotinib 200 mg a determinat îmbunătățiri în ceea ce privește toate componentele ACR individuale, inclusiv numărul de articulații sensibile și umflate, evaluările globale efectuate de pacient și de medic, scorul la Indexul de dizabilitate al chestionarului pentru evaluarea sănătății (HAQ-DI), evaluarea durerii și PCR cu sensibilitate înaltă, comparativ cu placebo sau MTX. În două dintre studiile de fază 3 (FINCH 1 și FINCH 2), au fost efectuate comparații (față de placebo) în plus de cele față de MTX sau MARMB-CS (vezi mai sus).

Activitatea scăzută a bolii și remisiunea

În cadrul studiilor de fază 3, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu filgotinib 200 mg plus MTX sau alte MARMB-CS au obținut o activitate scăzută a bolii și/sau remisiunea ($\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ și $\text{DAS28-CRP} < 2,6$) în săptămânile 12 și 24, comparativ cu placebo sau MTX. În cadrul FINCH 1, filgotinib 200 mg a fost non-inferior adalimumabului în săptămâna 12 în ceea ce privește $\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ (Tabelul 3).

Tabelul 3: Răspuns clinic în săptămânile 12, 24 și 52 în cadrul FINCH 1, 2 și 3

Tratament	FINCH 1 MTX-RI				FINCH 2 MARMB-B-RI			FINCH 3 Neexpuși anterior la MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	AD A	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PB O	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MT X
	+ MTX				+ MARMB-CS						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Săptămâna											
ACR20 (procentajul de pacienți)											
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 (procentajul de pacienți)											
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 (procentajul de pacienți)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP ≤ 3,2 (procentajul de pacienți)											
12	50***##	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††§§§¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	–	–	–	–	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP < 2,6 (procentajul de pacienți)											
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, modificarea față de momentul inițial (medie)											
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; MARMB-B: MARMB biologic; MARMB-CS: MARMB convențional sintetic; MARMB: medicament antireumatic modificador de boală; FIL: filgotinib; RI: cu răspuns inadecvat; mono: monoterapie; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ față de placebo (față de MTX în cazul FINCH 3) (diferență semnificativă din punct de vedere statistic cu ajustarea multiplicității).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ față de placebo (față de MTX în cazul FINCH 3) (valoarea p nominală).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ față de adalimumab în cazul FINCH 1 (test de non-inferioritate, diferență semnificativă din punct de vedere statistic cu ajustarea multiplicității) (analizat numai pentru comparațiile pe perechi DAS28-CRP $\leq 3,2$ și $< 2,6$).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ față de adalimumab în cazul FINCH 1 (test de non-inferioritate, valoarea p nominală) (analizat numai pentru comparațiile pe perechi DAS28-CRP $\leq 3,2$ și $< 2,6$).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ față de adalimumab în cazul FINCH 1 (test de superioritate, valoarea p nominală) (analizat numai pentru ACR20/50/70 și comparațiile pe perechi DAS28-CRP $\leq 3,2$ și $< 2,6$).

Notă: Comparațiile au fost efectuate în plus față de terapia de fond stabilă cu MTX (FINCH 1) sau MARMB-CS (FINCH 2).

Răspuns radiografic

Inhibarea progresiei deteriorării structurale a articulației a fost evaluată folosind scorul Sharp total modificat (mTSS) și componentele sale, scorul de eroziune și scorul îngustării spațiului articular, în săptămânile 24 și 52 în cadrul FINCH 1 și FINCH 3.

La pacienții care au avut un răspuns inadecvat la MTX, tratamentul cu filgotinib plus MTX a determinat o inhibare semnificativă din punct de vedere statistic a progresiei deteriorării structurale a articulației, comparativ cu placebo plus MTX, în săptămâna 24 (Tabelul 4). Analizele scorurilor de eroziune și de îngustare a spațiului articular au fost concordante cu scorurile globale.

Tabelul 4: Răspunsul radiografic în săptămânile 24 și 52 în cadrul FINCH 1 și 3

Tratament	FINCH 1 MTX-RI				FINCH 3 Neexpuși anterior la 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
Săptămâna								
Scorul Sharp total modificat (mTSS), modificarea medie (DS) față de momentul inițial								
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)
Proporția de pacienți fără progresie radiografică^a								
24	88%**	86%	86%	81%	81%†	77%	83%†	72%
52	88%	81%	82%	—	81%††	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; RI: cu răspuns inadecvat; mono: monoterapie; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

a Absența progresiei definită drept modificare mTSS ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 față de placebo (diferență semnificativă din punct de vedere statistic cu ajustarea multiplicității).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 față de placebo (față de MTX în cazul FINCH 3) (valoarea p nominală).

Răspunsul la nivelul funcționării fizice și rezultatele legate de sănătate

Tratamentul cu filgotinib 200 mg a determinat o îmbunătățire semnificativă a funcționării fizice, așa cum a fost măsurată față de momentul inițial în ceea ce privește HAQ-DI (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Modificarea medie față de momentul inițial a HAQ-DI în săptămâna 12, 24 și 52 în cadrul FINCH 1, 2 și 3

Tratament	Modificarea medie față de momentul inițial										
	FINCH 1 MTX-RI				FINCH 2 MARMB-B-RI			FINCH 3 Neexpuși anterior la MTX			
	FIL 200 m g	FIL 100 m g	AD A	PB O	FIL 200 m g	FIL 100 m g	PB O	FIL 200 m g + MTX	FIL 100 m g + MTX	FIL 200 m g mono	MT X
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Săptămâna											
Indexul de dizabilitate al chestionarului pentru evaluarea sănătății (HAQ-DI)											
Scor la momentul inițial	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; MARMB-B: MARMB biologic; MARMB-CS: MARMB convențional sintetic; MARMB: medicament antireumatic modificator de boală; FIL: filgotinib; RI: cu răspuns inadecvat; mono: monoterapie; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ față de placebo (diferență semnificativă din punct de vedere statistic cu ajustarea multiplicității).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ față de placebo (față de MTX în cazul FINCH 3) (valoarea p nominală).

Rezultatele legate de sănătate au fost evaluate folosind Sondajul privind sănătatea, în formă prescurtată (SF-36). Pacienții tratați cu filgotinib 200 mg plus MTX sau alte MARMB-CS au manifestat o îmbunătățire numerică mai mare față de momentul inițial în ceea ce privește scorul rezumativ al componentelor fizice ale scalei SF-36, precum și scorul Evaluării funcționale a bolilor cronice – Fatigabilitate (FACIT-Fatigabilitate) în săptămânile 12 și 24, comparativ cu placebo plus MTX/MARMB-CS sau MTX.

Eficacitatea pe termen lung

DARWIN 3 a fost un studiu de extensie pe termen lung, în regim deschis, pe pacienți care au participat la unul dintre studiile inițiale DARWIN 1 sau DARWIN 2 (filgotinib versus placebo, cu sau fără MTX) și care, în opinia investigatorului, ar fi avut în continuare beneficii în urma tratamentului cu filgotinib. În total au fost incluși 739 de pacienți. Durata medie a urmăririi a fost de 5,4 ani și de maximum 8 ani. Utilizarea concomitentă de MTX în orice moment din timpul DARWIN 3 a fost raportată pentru 70% dintre subiecți.

În săptămâna 396, ratele de răspuns ACR20/50/70 au fost de 87,3%/65,4%/47,8% în rândul pacienților care au rămas pe filgotinib cu sau fără MTX (N=228/739). DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ activitate scăzută a bolii și DAS28 (CRP) $< 2,6$ rate de remisie clinică au fost de 75,5% și 62,8% în săptămâna 396 în rândul pacienților care au rămas pe filgotinib cu sau fără MTX (N=196/739)

Colită ulcerativă

Eficacitatea și siguranța administrării de filgotinib o dată pe zi au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, combinat de fază 2b/3 (SELECTION) la pacienții cu colită ulcerativă activă moderată până la severă (scor Mayo Clinic 6-12; subscor endoscopic ≥ 2 ; subscor de sângerare rectală ≥ 1 ; subscor de frecvență a scaunului ≥ 1 ; și subscor de evaluare globală

al medicului ≥ 2). SELECTION a inclus două studii de inducție (UC-1 și UC-2) urmate de un studiu de întreținere (UC-3), cu o durată totală de 58 de săptămâni de terapie. Pacienților li s-a permis să utilizeze doze stabile de terapii concomitente pentru colita ulcerativă, inclusiv aminosalicilați orali, corticosteroizi orali (doză echivalentă la prednison până la 30 mg/zi) și imunomodulatori (azatioprină, 6-MP sau metotrexat).

UC-1 a fost un studiu de inducție cu durată de 11 săptămâni la 659 de pacienți cu colită ulcerativă, naivi la terapia biologică și care au avut un răspuns neadecvat, au prezentat pierdere a răspunsului sau intoleranță la corticosteroizi sau imunomodulatori. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi (N = 245), filgotinib 100 mg o dată pe zi (N = 277) sau placebo (N = 137). La momentul inițial, 56% dintre pacienți aveau un subscor endoscopic de 3; 24% au primit doar corticosteroizi orali, 23% doar imunomodulatori, 7% corticosteroizi și imunomodulatori și 47% nu au primit nici corticosteroizi, nici imunomodulatori.

UC-2 a fost un studiu de inducție cu durată de 11 săptămâni la 689 de pacienți cu colită ulcerativă cu experiență biologică și care au avut un răspuns neadecvat, au prezentat pierdere a răspunsului sau intoleranță la un blocant al factorului de necroză tumorală (tumour necrosis factor, TNF) sau la vedolizumab. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi (N = 262), filgotinib 100 mg o dată pe zi (N = 285) sau placebo (N = 142). La momentul inițial, 78% dintre pacienți prezentau un subscor endoscopic de 3; la 85% eșuase cel puțin 1 blocant TNF anterior, la 52% eșuase tratamentul cu vedolizumab și la 43% eșuaseră cel puțin 1 blocant TNF și vedolizumab; 36% au primit doar corticosteroizi orali, 13% doar imunomodulatori, 10% corticosteroizi și imunomodulatori și 41% nu au primit nici corticosteroizi, nici imunomodulatori.

Criteriul principal final de evaluare pentru UC-1 și UC-2 a fost proporția pacienților care au atins remisiunea clinică în săptămâna 10. Remisiunea clinică a fost definită ca un scor endoscopic SMC de 0 sau 1 (subscor endoscopic 0 definit ca normal sau afecțiune inactivă și subscor 1 definit ca prezență a eritemului, model vascular redus și absența friabilității), subscor de sângerare rectală de 0 (fără sângerare rectală) și o scădere cu cel puțin un punct a subscorului frecvenței scaunului de la momentul inițial pentru a atinge 0 sau 1. Criteriile secundare cheie de eficacitate au inclus remisiunea SMC, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 10.

UC-3 a fost un studiu de întreținere de 47 de săptămâni la 558 de pacienți cu colită ulcerativă care au obținut răspuns clinic sau remisiune în săptămâna 10 de la administrarea de filgotinib în UC-1 (N = 320) sau UC-2 (N = 238). Răspunsul clinic a fost definit ca o scădere a SMC de ≥ 3 puncte și o scădere de $\geq 30\%$ față de valoarea inițială, cu o scădere însoțitoare a subscorului de sângerare rectală de ≥ 1 punct sau o scădere absolută a subscorului de sângerare rectală de 0 sau 1. Pacienții au fost randomizați din nou în săptămâna 11 pentru primirea dozei de inducție de filgotinib sau placebo până în săptămâna 58. La fel ca în studiile UC-1 și UC-2, pacienților li s-a permis să utilizeze doze stabile de aminosalicilați orali sau imunomodulatori; cu toate acestea, s-a impus reducerea corticosteroizilor la trei săptămâni după intrarea în acest studiu. Criteriul principal final de evaluare a fost proporția pacienților care au atins remisiunea clinică în săptămâna 58. Criteriile secundare cheie de eficacitate au fost remisiunea SMC, remisiunea clinică susținută, remisiunea clinică fără corticosteroizi la 6 luni, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 58.

Rezultate clinice

În studiile UC-1 și UC-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au obținut remisiunea clinică în săptămâna 10 comparativ cu placebo (Tabelul 6). O proporție semnificativ mai mare de pacienți naivi biologic (UC-1) cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au atins remisiunea SMC, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 10 comparativ cu placebo (Tabelul 6).

Eficacitatea în grupul cu filgotinib 100 mg în comparație cu placebo nu a fost semnificativă statistic în săptămâna 10, nici în studiul UC-1, nici în studiul UC-2.

Tabelul 6: Proporția pacienților care îndeplinesc criteriile de eficacitate în săptămâna 10 în studiile de inducție UC-1 și UC-2

Criteriu principal final de evaluare n (%)	UC-1 Naivi biologic N = 659			UC-2 Cu experiență biologică ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Diferența de tratament și 95% ÎÎ	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Diferența de tratament și 95% ÎÎ
Remisiune clinică ^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
Eșec și la TNF și la vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Remisiune SMC ^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%)
Remisiune endoscopică ^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%)
Remisiune histologică ^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%)

ÎÎ: interval de încredere; FIL: filgotinib; SMC: Scorul Mayo Clinic.

a Cu experiență biologică = pacienți care au prezentat anterior un răspuns neadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la un blocant TNF sau vedolizumab.

b Criteriu principal final de evaluare. Remisiunea clinică a fost definită ca un scor endoscopic SMC de 0 sau 1 (subscor endoscopic 0 definit ca normal sau afecțiune inactivă și subscor de 1 definit ca prezență a eritemului, model vascular redus și absența friabilității), subscor de sângerare rectală 0 (fără sângerare rectală) și o scădere de cel puțin un punct în subscorul frecvenței scaunului de la valoarea inițială pentru a atinge 0 sau 1.

c Analiza subgrupului pe baza pacienților cu eșec anterior al tratamentului cu un blocant TNF, cât și cu vedolizumab.

d Remisiunea SMC a fost definită ca $SMC \leq 2$ fără niciun subscor individual > 1 .

e Remisiunea endoscopică a fost definită ca un subscor endoscopic SMC de 0.

f Remisiunea histologică a fost evaluată folosind scorurile histologice Geboes și definită ca gradul 0 de $\leq 0,3$, gradul 1 de $\leq 1,1$, gradul 2a de $\leq 2A,3$, gradul 2b de $2B,0$, gradul 3 de $3,0$, gradul 4 de $4,0$ și gradul 5 de $5,0$.

Proporția pacienților din studiile UC-1 și UC-2 care au obținut un răspuns clinic a fost de 66,5% și respectiv 53,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg, comparativ cu 46,7% și, respectiv, 17,6% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo în săptămâna 10.

În studiul de întreținere (UC-3), o proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg sau filgotinib 100 mg au atins remisiunea clinică în săptămâna 58 în comparație cu placebo. Proporția pacienților care au atins remisiunea clinică este prezentată în Tabelul 7. O proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au atins remisiunea SMC, remisiunea clinică susținută, remisiunea clinică fără corticosteroizi la 6 luni, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 58, comparativ cu placebo.

Rezultatele secundare cheie de eficacitate pentru tratamentul cu filgotinib 100 mg comparativ cu placebo nu au fost semnificative statistic în săptămâna 58.

Tabelul 7: Proporția pacienților care îndeplinesc criteriile de eficacitate în săptămâna 58 în studiul de întreținere UC-3

Criteriu principal final de evaluare n (%)	Inducție FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Diferența de tratament și 95% ÎÎ
Remisiune clinică^{a b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%, 35,9%) p < 0,0001
Naivi la tratament	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Cu experiență biologică	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Remisiune SMC^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%, 35,0%) p < 0,0001
Remisiune clinică susținută^{d b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%, 20,6%) p = 0,0024
Naivi la tratament	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Cu experiență biologică	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
Remisiune clinică fără corticosteroizi la 6 luni^{e b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%, 33,9%) p = 0,0055
Naivi la tratament	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Cu experiență biologică	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Remisiune endoscopică^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%, 17,1%) p = 0,0157
Remisiune histologică^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%, 35,2%) p < 0,0001

ÎÎ: interval de încredere; FIL: filgotinib; SMC: Scorul Mayo Clinic

- a Criteriu principal final de evaluare. Remisiunea clinică a fost definită ca un scor endoscopic SMC de 0 sau 1 (subscor endoscopic 0 definit ca normal sau afecțiune inactivă și subscor de 1 definit ca prezență a eritemului, model vascular redus și absența friabilității), subscor de sângerare rectală 0 (fără sângerare rectală) și o scădere de cel puțin un punct în subscorul frecvenței scaunului de la valoarea inițială pentru a atinge 0 sau 1.
- b Analiza subgrupului pe baza participării pacienților la UC-1 (naiv la tratament) sau UC-2 (cu experiență biologică; blocant TNF și/sau vedolizumab).
- c Remisiunea SMC a fost definită ca SMC ≤ 2 fără niciun subscor individual > 1.
- d Remisiunea clinică susținută a fost definită ca remisiune clinică atât în săptămâna 10, cât și în săptămâna 58.
- e Remisiunea clinică fără corticosteroizi la 6 luni a fost definită ca remisiune clinică în săptămâna 58 la pacienții cărora li s-au administrat corticosteroizi la momentul inițial al UC-3 și cărora nu li s-au mai administrat corticosteroizi timp de cel puțin 6 luni înainte de săptămâna 58.
- f Remisiunea endoscopică a fost definită ca un subscor endoscopic SMC de 0.
- g Remisiunea histologică a fost evaluată folosind scorurile histologice Geboes și definită ca gradul 0 de ≤ 0,3, gradul 1 de ≤ 1,1, gradul 2a de ≤ 2A,3, gradul 2b de 2B,0, gradul 3 de 3,0, gradul 4 de 4,0 și gradul 5 de 5,0.

Răspunsul endoscopic

Răspunsul endoscopic a fost definit ca un subscor endoscopic de 0 sau 1. Proporția pacienților din studiile clinice UC-1 și UC-2 care au obținut un răspuns endoscopic a fost de 33,9% și respectiv 17,2% pentru pacienții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg, comparativ cu 20,4% și respectiv 7,7%, pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo, în săptămâna 10. În studiul UC-3, 40,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg *versus* 15,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au obținut un răspuns endoscopic în săptămâna 58.

Rezultatele privind calitatea vieții raportată la sănătate (HRQoL)

Pacienții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au raportat creșteri (îmbunătățiri) în scorul total și în toate cele patru scoruri pe domenii ale chestionarului de boală inflamatorie intestinală ([IBDQ] simptome intestinale, funcție sistemică, funcție emoțională și funcție socială) în săptămâna 10 în studiile UC-1 și UC-2 și la săptămâna 58 în studiul UC-3.

Studiu de extensie pe termen lung

Pacienții care nu au obținut răspuns clinic sau remisiune în săptămâna 10 în studiile UC-1 sau UC-2 au avut opțiunea de a primi filgotinib 200 mg în regim deschis în studiul SELECTION LTE. După 12 săptămâni de tratament suplimentar cu filgotinib 200 mg în studiul SELECTION LTE, proporția pacienților din studiile UC-1 și UC-2 care au atins remisiunea parțială SMC a fost de 17,1% (12/70) și respectiv 16,7% (15/90) și răspunsul parțial SMC a fost atins de 65,7% (46/70) și respectiv 62,2% (56/90). Remisiunea parțială SMC a fost definită ca SMC parțial ≤ 1 și răspunsul parțial SMC a fost definit ca o reducere de ≥ 2 în SMC parțial și o reducere de cel puțin 30% față de scorul inițial de inducție, cu o scădere însoțitoare de ≥ 1 în subscorul de sângerare rectală sau un subscor de sângerare rectală absolută de 0 sau 1.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu filgotinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul artritei idiopatice cronice (inclusiv poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică și artrita idiopatică juvenilă) sau al colitei ulcerative (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, filgotinibul a fost absorbit rapid și concentrația sa plasmatică maximă mediană a fost observată la 2 până la 3 ore post-doză după administrarea mai multor doze; concentrațiile plasmatice maxime mediane ale metabolitului său primar, GS-829845, au fost observate la 5 ore post-doză după administrarea mai multor doze. Expunerile la filgotinib și GS-829845 (ASC) și valoarea $C_{\max}$ au fost similare la subiecții adulți sănătoși și pacienții cu poliartrită reumatoidă și colită ulcerativă. Expunerile la filgotinib și GS-829845 (ASC) și valoarea $C_{\max}$ sunt proporționale cu doza de-a lungul intervalului dozei terapeutice. Concentrațiile filgotinibului la starea de echilibru sunt obținute în 2 – 3 zile, cu o acumulare neglijabilă după administrarea o dată pe zi. Concentrațiile GS-829845 la starea de echilibru sunt obținute în 4 zile, cu o acumulare de aproximativ 2 ori după administrarea dozei de filgotinib o dată pe zi.

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerile atunci când filgotinibul a fost administrat cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi sau cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Filgotinibul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Expunerile la starea de echilibru a filgotinibului și a GS-829845 sunt descrise în Tabelul 8.

Tabelul 8: Parametrii farmacocinetici ai filgotinibului și ai GS-829845 după administrarea pe cale orală de filgotinib 200 mg, cu sau fără alimente, la populația de pacienți

	Poliartrită reumatoidă ^a		Colită ulcerativă ^b	
Parametru Medie (CV%)	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
ASC _{tau} (μg•oră/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: coeficient de variație.

a Din analizele farmacocinetice intense în cadrul studiilor FINCH 1, FINCH 2 și FINCH 3 la pacienții cu poliartrită reumatoidă la care se administrează filgotinib 200 mg o dată pe zi.

b Din analiza farmacocinetică intensă a studiului SELECTION la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribuție

Legarea filgotinibului și a GS-829845 de proteinele plasmatice umane este redusă (55 – 59% și, respectiv, 39 – 44%). Raportul concentrațiilor sanguine și plasmatice de filgotinib a variat între 0,85 și 1,1, indicând că nu există o distribuție preferențială a filgotinibului și GS-829845 în celulele sanguine. Filgotinibul și GS-829845 sunt substraturi ale transportorului gp-P.

Metabolizare

Filgotinibul este metabolizat extensiv, aproximativ 9,4% și 4,5% din doza administrată pe cale orală recuperându-se sub formă de filgotinib nemodificat în urină și, respectiv, materii fecale. Filgotinibul este metabolizat în principal prin intermediul CES2 și, într-o mai mică măsură, prin intermediul CES1. Atât CES2, cât și CES1 formează GS-829845, un metabolit circulant activ care este de aproximativ 10 ori mai puțin puternic decât compusul principal. Într-un studiu de farmacologie clinică, filgotinibul și GS-829845 au reprezentat majoritatea radioactivității circulante în plasmă (2,9% și, respectiv, 92%). Nu au fost identificați alți metaboliți majori.

Deoarece atât filgotinib, cât și GS-829845 contribuie la eficacitate, expunerile la acestea au fost combinate într-un singur parametru, ASC_{ef}. ASC_{ef} reprezintă suma ASC pentru filgotinib și GS-829845, corectată pentru greutatea moleculare și potențele respective.

Eliminare

Aproximativ 87% din doza administrată s-a eliminat în urină sub formă de filgotinib și metaboliții săi, în timp ce aproximativ 15% din doză s-a eliminat în materii fecale. GS-829845 a reprezentat aproximativ 54% și 8,9% din doza recuperată în urină și, respectiv, materii fecale. Timpii de înjumătățire terminali medii ai filgotinibului și GS-829845 au fost de aproximativ 7 și, respectiv, 19 ore.

Alte grupe speciale de pacienți

Greutate, sex, rasă și vârstă

Greutatea corporală, sexul, rasa și vârsta nu au avut un efect relevant asupra farmacocineticii (ASC) filgotinibului sau a GS-829845.

Pacienți vârstnici

Nu au existat diferențe clinice relevante în expunerile medii la filgotinib și GS-829845 (ASC și C_{max}) între pacienții vârstnici cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții adulți cu vârsta < 65 ani.

Insuficiență renală

Farmacocinetica filgotinibului și cea a GS-829845 nu au fost afectate la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr între 60 și < 90 ml/minut). Au fost observate creșteri ale expunerilor (ASC) la filgotinib și la GS-829845, precum și ale ASC_{ef} combinate (≤ 2 ori), la subiecții cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30 și < 60 ml/minut). La subiecții cu insuficiență renală severă (ClCr între 15 și < 30 ml/minut), expunerea la filgotinib (ASC) a crescut de 2,2 ori și expunerea la GS-829845 a crescut semnificativ, de 3,5 ori, determinând o creștere de 3 ori a ASC_{ef} . Farmacocinetica filgotinibului nu a fost studiată la subiecți cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut).

Insuficiență hepatică

Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic în expunerile (ASC) la filgotinib și la GS-829845 considerate individual sau în expunerea combinată (ASC_{ef}) la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Farmacocinetica filgotinibului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

Efectul filgotinibului asupra altor medicamente

Interacțiunile potențiale între filgotinib și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 9 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓” și lipsa variației prin „↔”; toate pragurile cu efect nul sunt cuprinse între 70% – 143%, cu excepția indicațiilor contrare).

Tabelul 9: Studii privind interacțiunile efectuate cu filgotinib¹

Medicamentul în funcție de domeniile terapeutice/Mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu filgotinib
ANTIINFECȚIOASE		
Antimicobacteriene		
Rifampicină (600 mg o dată pe zi) ² (Inducere a gp-P)	Filgotinib: ASC: ↓ 27% C_{max} : ↓ 26% GS-829845: ASC: ↓ 38% C_{max} : ↓ 19% ASC_{ef} ⁶ : ↓ 33%	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Antifungice		
Itraconazol (200 mg în doză unică) ³ (Inhibare a gp-P)	Filgotinib: ASC: ↑ 45% C_{max} : ↑ 64% GS-829845: ASC: ↔ C_{max} : ↔ ASC_{ef} : ↑ 21%	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.

Medicamentul în funcție de domeniile terapeutice/Mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu filgotinib
REDUCTORI AI ACIDITĂȚII GASTRICE		
Famotidină (40 mg de două ori pe zi) ² (Creștere a pH-ului gastric)	Filgotinib: ASC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Omeprazol (40 mg o dată pe zi) ² (Creștere a pH-ului gastric)	Filgotinib: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
INHIBITORI DE HMG-CoA REDUCTAZĂ		
Atorvastatină (40 mg în doză unică) ⁴ (Inhibarea CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatină: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-hidroxi-atorvastatină: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Pravastatină (40 mg în doză unică) ⁴ (Inhibarea OATP)	Pravastatină: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Rosuvastatină (10 mg în doză unică) ⁴ (Inhibarea OATP și BCRP)	Rosuvastatină: ASC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
ANTIDIABETICE ORALE		
Metformină (850 mg în doză unică) ⁴ (Inhibarea OCT2, MATE1 și MATE-2K)	Metformină: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol (0,03 mg în doză unică)/Levonorgestrel (0,15 mg în doză unică) ⁴	Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.

Medicamentul în funcție de domeniile terapeutice/Mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu filgotinib
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam (2 mg în doză unică) ^{4,5} (Inhibarea CYP3A4)	Midazolam: ASC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.

GS-829845: metabolitul primar al filgotinibului.

- 1 Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.
- 2 Studiu efectuat cu filgotinib 200 mg în doză unică.
- 3 Studiu efectuat cu filgotinib 100 mg în doză unică.
- 4 Studiu efectuat cu filgotinib 200 mg o dată pe zi.
- 5 Limitele de bioechivalență sunt de 80 – 125% pentru midazolam și 1'OH-midazolam.
- 6 Deoarece atât filgotinib, cât și GS-829845 contribuie la eficacitate, expunerile la acestea au fost combinate într-un singur parametru, ASC_{ef}. ASC_{ef} reprezintă ASC pentru filgotinib și GS-829845 combinate, ajustate pentru greutatea moleculare și potențele respective.

Potențialul filgotinibului de a influența alte medicamente

Datele *in vitro* indică faptul că filgotinibul și GS-829845 nu inhibă activitatea următoarelor: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Potențialul filgotinibului de a induce *in vivo* metabolizarea mediată de receptorul de androstan constitutiv (constitutive androstane receptor, CAR) al CYP2B6 nu este cunoscut. Nu se poate trage nicio concluzie pe baza datelor *in vitro* privind potențialul filgotinibului de a inhiba sau a induce CYP1A2. Datele *in vivo* nu au evidențiat inducerea sau inhibarea metabolizării mediate de CYP3A4.

Studiile *in vitro* au arătat că filgotinibul și GS-829845 nu sunt inhibitori ai gp-P, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 sau OAT4, la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței.

Potențialul carcinogen al filgotinibului a fost evaluat în cadrul unui studiu la șoareci transgenici rasH2, cu durată de 6 luni, și în cadrul unui studiu la șobolan, cu durată de 2 ani. Filgotinibul nu a prezentat efecte carcinogene la șoareci la doze de până la 150 mg/kg/zi, care au determinat expuneri de aproximativ 25 și 12 ori mai mari decât expunerea la om la dozele administrate o dată pe zi de 100 mg și, respectiv, 200 mg. În cadrul studiului la șobolan, cu durată de 2 ani, tratamentul cu filgotinib a determinat o creștere a incidenței și o scădere a latenței tumorilor benigne cu celule Leydig la cea mai mare doză administrată de 45 mg/kg/zi (expuneri de aproximativ 4,2 ori mai mari decât expunerile la om la doza de 200 mg administrată o dată pe zi); relevanța clinică a acestei constatări este scăzută.

Filgotinibul nu a avut efect mutagen sau clastogen în cadrul analizei *in vitro* de mutație bacteriană inversă, analizei *in vitro* de aberații cromozomiale și analizei *in vivo* de micronucleu la șobolan.

Efecte nefavorabile legate de degenerarea/necroza ameloblastelor incisivilor au fost observate la șobolan la expuneri de 21-28 ori mai mari decât expunerea clinică la doza de 200 mg filgotinib cu limitele de expunere în intervalul între 3,5-8 ori valoarea la care nu s-au observat efecte adverse (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL). Relevanța umană a acestor rezultate dentare este considerată redusă deoarece, spre deosebire de pacienții adulți, la șobolan ameloblastele persistă până la vârsta adultă, susținând creșterea continuă a incisivilor pe durata întregii vieți.

S-au observat spermatogeneză deficitară și efecte histopatologice asupra organelor de reproducere masculine (testicule și epididim) în cazul administrării de filgotinib la șobolan și câine. La valorile NOAEL la câine (cea mai sensibilă specie), marja de expunere este de 2,7 ori mai mare decât cea obținută la om cu doza de 200 mg administrată o dată pe zi. Severitatea efectelor histologice a fost dependentă de doză. Efectele spermatogene și histopatologice au fost numai parțial reversibile la marje de expunere de aproximativ 7 până la 9 ori expunerea obținută la om cu doza de 200 mg administrată o dată pe zi.

Studiile privind dezvoltarea embriofetală, efectuate la șoarece și șobolan, au demonstrat un efect embrioletal și teratogen la expuneri comparabile cu cele obținute la om cu doza de filgotinib 200 mg administrată o dată pe zi. La toate nivelurile de doză de filgotinib au fost observate malformații și/sau variații viscerale și scheletice.

Filgotinibul a fost administrat femelelor gestante de șobolan la doze de 25, 50 și 100 mg/kg/zi. La toate nivelurile de doză s-au observat creșteri legate de doză în ceea ce privește incidența hidrocefaliei interne, dilatației ureterelor și multiplelor anomalii vertebrale. La 100 mg/kg/zi, s-a observat o creștere a numărului de resorbții timpurii și tardive, alături de o scădere a numărului de fetuși viabili. În plus, greutatea corporală fetală a scăzut.

La iepure, filgotinibul a cauzat malformații viscerale în principal la nivelul plămânilor și al sistemului cardiovascular, la un nivel de doză de 60 mg/kg/zi. Filgotinibul a cauzat malformații scheletice care au afectat regiunea coloanei vertebrale la niveluri de doză de 25 și 60 mg/kg/zi, în special la nivelul vertebrelor, coastelor și sternului. La o doză de filgotinib de 10 mg/kg/zi s-a observat și fuzionarea vertebrelor sternului. S-a demonstrat osificarea scheletică întârziată la un nivel de doză de 60 mg/kg/zi.

Nu au fost observate efecte adverse asupra dezvoltării pre-/postnatale la șobolan, într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală privind filgotinib și GS-829845. Filgotinibul și GS-829845 au fost depistate la puii de șobolan alăptați după administrarea de filgotinib la femelele de șobolan care alăptau, din ziua gestațională 6 până la 10 zile post-partum, la niveluri de doză de 2, 5 și 15 mg/kg/zi, cel mai probabil ca urmare a prezenței filgotinibului în lapte. La cea mai mare doză testată, expunerea sistemică maternă (ASC) la filgotinib la șobolan a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea la om la doza de 200 mg administrată o dată pe zi; expunerile la puii alăptați au fost de mai puțin de 6% din expunerea maternă în ziua 10 post-partum. Din cauza expunerii scăzute a animalelor, studiul de dezvoltare pre- și postnatală a fost considerat neconcludent.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Dioxid de siliciu coloidal
Acid fumaric
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), de culoare albă, închise cu un capac înfiletat din polipropilenă (PP), prevăzut cu protecție pentru copii și o căptușeală din folie de aluminiu etanșată prin inducție. Fiecare flacon conține fie un recipient, fie un plic cu gel desicant de siliciu.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 flacon cu 30 de comprimate filmate și cutii conținând 90 (3 flacoane a câte 30) de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jyseleca 100 mg comprimate filmate

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

Jyseleca 200 mg comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 septembrie 2020

Data ultimei reînnoiri:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață a Jyseleca în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină, de comun acord cu autoritatea națională competentă, asupra conținutului și formatului programului educativ, inclusiv asupra suporturilor de comunicare, modalităților de distribuție și oricăror altor aspecte ale programului.

Obiectivul programului este de a crește nivelul de conștientizare al profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) și al pacienților cu privire la riscurile de infecții grave și oportuniste, malformații fetale (riscul asupra sarcinii), tromboembolismele venoase (TEV) și evenimentele cardiovasculare majore (MACE), neoplazme maligne inclusiv cancer cutanat non-melanom (CCNM) și abordarea terapeutică a acestor riscuri.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Jyseleca este pus pe piață, se va pune la dispoziția/se va furniza tuturor PDS și pacienților/îngrijitorilor care se așteaptă să prescrie, să elibereze și să utilizeze Jyseleca următorul pachet educativ:

Materialul educativ pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul de alertă pentru pacient (CAP)

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele elemente principale:

- Un text introductiv general privind faptul că ghidul pentru PDS conține informații importante pentru asistarea discuției cu pacienții atunci când se prescrie filgotinib. Ghidul informează, de asemenea, asupra măsurilor care pot fi luate pentru a reduce riscul unui pacient privind principalele aspecte legate de siguranța ale filgotinibului.
- Un text către PDS cu instrucțiunea de a informa pacienții privind importanța CAP
- Riscul de infecții severe și oportuniste, inclusiv tuberculoză (TBC) și herpes zoster
 - Informații privind riscul de infecții în timpul tratamentului cu filgotinib
 - Detalii privind abordarea terapeutică a riscului de infecție, cu sugestii de măsuri, și anume ce contraindicații trebuie luate în considerare înainte de inițierea tratamentului cu filgotinib, depistarea TBC, herpes zoster, a hepatitei virale și măsurile care trebuie luate în eventualitatea unei infecții
 - Informații privind evitarea vaccinurilor vii atenuate imediat înainte de tratamentul cu filgotinib sau în timpul acestuia
 - Informații privind instrucțiunile adecvate pentru pacienți, de a solicita asistență medicală de urgență în cazul în care dezvoltă orice semne sugestive de infecție
- Riscul embrioletalității și teratogenității
 - Informații privind riscul de teratogenitate asociat tratamentului cu filgotinib
 - Detalii privind măsurile necesare pentru reducerea la minimum a riscului de expunere în timpul sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă, pe baza următoarelor considerente: filgotinibul este contraindicat în timpul sarcinii, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie încurajate să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după încetarea tratamentului cu filgotinib, recomandarea de a instrui pacientele să informeze imediat PDS curant în cazul în care cred că ar putea fi gravide sau dacă sarcina este confirmată; PDS trebuie să discute activ cu pacienții cu privire la orice planuri de sarcină actuale sau viitoare
 - Un text pentru a informa pacientele care alăptează sau intenționează să alăpteze cu privire la faptul că filgotinibul nu trebuie utilizat
- Riscul de tromboembolie venoasă (TEV)
 - Îndrumări privind utilizarea filgotinibului la pacienții cu factori de risc pentru TEV
 - Informații privind riscul de TEV asociat tratamentului cu filgotinib
 - Detalii privind abordarea terapeutică a riscului de TEV, cu sugestii de măsuri clinice, adică încetarea tratamentului cu filgotinib în eventualitatea apariției caracteristicilor clinice de TEV, reevaluarea riscului de TEV al pacienților
- Informare privind indicația și doza furnizată pentru a sublinia cui trebuie administrat filgotinib
- Riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE)
 - Îndrumări privind utilizarea filgotinibului la pacienții cu factori de risc pentru MACE
 - Informații privind riscul de MACE asociat tratamentului cu filgotinib
 - La pacienții cu risc crescut de MACE, filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, cu exemple privind persoanele cu risc crescut.
 - Informații privind riscul unei creșteri a parametrilor lipidici, inclusiv creșteri dependente de doză ale colesterolului total și ale lipoproteinelor cu densitate mare
- Riscul de afecțiuni maligne (inclusiv cancer cutanat non-melanom (CCNM))
 - La pacienții cu risc crescut de afecțiuni maligne, filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, cu exemple privind persoanele cu risc crescut riscului
 - Reamintire despre necesitatea examinării periodice a pielii pacienților.

- Prescriere la persoanele vârstnice (65 ani și peste)
 - Informații privind tratamentul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste
 - Indicații privind doza de filgotinib care trebuie administrată pacienților cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 65 ani și peste
 - Limbaj pentru sublinierea riscului la acești pacienți
- Instrucțiuni privind modul de accesare a informațiilor digitale pentru PDS
- Instrucțiuni privind autoritățile către care se raportează evenimentele adverse

Setul de informare pentru pacient trebuie să conțină:

- Prospectul
- Cardul de alertă pentru pacient (CAP)

Cardul de alertă pentru pacient va conține următoarele mesaje principale:

- Detaliile de contact ale medicului prescriptor de filgotinib
- Un text cu instrucțiunea că CAP trebuie purtat de pacient în permanență asupra sa și instrucțiunea de a-l arăta tuturor PDS implicați în îngrijirea sa (adică medici care nu au prescris filgotinibul, PDS de la unitatea de primiri urgențe etc.)
- Informații privind semnele și simptomele trombozei venoase profunde sau emboliei pulmonare, care este esențial să fie cunoscute de pacient, pentru a putea solicita asistență medicală
- Informații privind semnele și simptomele de infecții severe și oportuniste (inclusiv herpes zoster), care este esențial să fie cunoscute de pacient, pentru a putea solicita asistență medicală
 - Informații pentru pacienții și PDS curanți privind riscul imunizării cu vaccinuri vii în timpul tratamentului cu filgotinib
- Informații privind sarcina, contracepția și alăptarea
 - Mesajul clar că filgotinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii
 - Îndrumări pentru paciente de a utiliza măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu filgotinib și timp de cel puțin 1 săptămână după încetarea tratamentului cu filgotinib
 - Recomandarea că filgotinibul nu trebuie utilizat în timpul alăptării
- Informații privind monitorizarea concentrațiilor de colesterol în timpul tratamentului.
- Risc de afecțiune cardiacă
 - Descrie semnele/simptomele de afecțiune cardiacă de care trebuie să fie conștient pacientul, astfel încât să poată solicita ajutorul profesionistului din domeniul sănătății
- Reamintire privind riscul de cancer. Cu privire la cancerul de piele, reamintirea necesității de a-și informa medicul dacă observă orice nouă excrescență pe piele.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETA CUTIEI PENTRU 100 MG COMPRIMATE FILMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jyseleca 100 mg comprimate filmate
filgotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține filgotinib 100 mg (sub formă de maleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se diviza, zdrobi sau mesteca comprimatul.

A se include codul QR

www.jyseleca.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1480/001 30 comprimate filmate
EU/1/20/1480/002 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jyseleca 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 100 MG COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jyseleca 100 mg comprimate filmate
filgotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține filgotinib 100 mg (sub formă de maleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. **A se ține flaconul bine închis.**

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1480/001 30 comprimate filmate
EU/1/20/1480/002 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETA CUTIEI PENTRU 200 MG COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jyseleca 200 mg comprimate filmate
filgotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține filgotinib 200 mg (sub formă de maleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se diviza, zdrobi sau mesteca comprimatul.

A se include codul QR
www.jyseleca.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1480/003 30 comprimate filmate
EU/1/20/1480/004 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jyseleca 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 200 MG COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jyseleca 200 mg comprimate filmate
filgotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține filgotinib 200 mg (sub formă de maleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. **A se ține flaconul bine închis.**

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1480/003 30 comprimate filmate
EU/1/20/1480/004 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Jyseleca 100 mg comprimate filmate Jyseleca 200 mg comprimate filmate filgotinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jyseleca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jyseleca
3. Cum să luați Jyseleca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jyseleca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Jyseleca și pentru ce se utilizează

Jyseleca conține substanța activă filgotinib. Acesta aparține unui grup de medicamente denumite inhibitori ai kinazelor Janus, care ajută la reducerea inflamației.

Poliartrita reumatoidă

Jyseleca este utilizat pentru tratamentul adulților cu poliartrită reumatoidă, o boală inflamatorie a articulațiilor. Acesta se poate utiliza dacă tratamentul anterior nu a funcționat suficient de bine sau dacă nu a fost tolerat. Jyseleca se poate utiliza singur sau împreună cu un alt medicament pentru artrită, metotrexat.

Jyseleca reduce inflamația din organismul dumneavoastră. Acesta ajută la reducerea durerii, oboselii, rigidității și umflării de la nivelul articulațiilor și încetinește deteriorarea osului și a cartilajului articulațiilor. Aceste efecte vă pot ajuta să efectuați activitățile zilnice normale și vă pot îmbunătăți calitatea vieții.

Colita ulcerativă

Jyseleca este utilizat pentru tratamentul adulților cu colită ulcerativă, o boală inflamatorie a intestinului. Acesta se poate utiliza dacă tratamentul anterior nu a funcționat suficient de bine sau dacă nu a fost bine tolerat. Jyseleca ajută la reducerea semnelor și simptomelor colitei ulcerative și la reducerea necesității de a vi se administra steroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jyseleca

Nu luați Jyseleca

- **dacă sunteți alergic** la filgotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **dacă aveți tuberculoză activă (TBC).**
- **dacă aveți o infecție gravă activă** (vezi „Atenționări și precauții“).
- **dacă sunteți gravidă** sau credeți că ați putea fi gravidă.

➔ Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu luați Jyseleca și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați Jyseleca, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:**

- **dacă aveți o infecție** sau dacă contractați des infecții. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum ar fi febră, leziuni, vă simțiți mai obosit decât de obicei sau aveți probleme dentare, deoarece acestea pot fi semne de infecție. Jyseleca poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a combate infecțiile și se poate să agraveze o infecție existentă sau să crească riscul de a contracta o infecție nouă. Dacă aveți diabet sau aveți 65 de ani sau peste, aveți un risc crescut de a dezvolta o infecție.
- **dacă ați avut vreodată tuberculoză (TBC)** sau ați intrat în contact cu o persoană care are TBC. Se poate să aveți nevoie de teste pentru a verifica prezența tuberculozei înainte de și în timpul tratamentului cu Jyseleca.
- **dacă ați avut o infecție cu herpes zoster (zona zoster)** în trecut, se poate ca Jyseleca să permită revenirea acesteia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o erupție trecătoare pe piele însoțită de durere și pustule (mici bășici) în timpul tratamentului cu Jyseleca, întrucât acestea pot fi semne de zona zoster.
- **dacă ați avut vreodată hepatită B sau C.**
- **dacă aveți sau ați avut cancer, dacă sunteți sau ați fost fumător**, deoarece medicul va discuta cu dumneavoastră dacă Jyseleca este adecvat pentru dumneavoastră.
- **cancerul cutanat non-melanom a fost observat la pacienții cărora li se administrează Jyseleca** Se poate ca medicul dumneavoastră să vă recomande examinarea pielii cu regularitate în timp ce luați Jyseleca. Dacă apar leziuni noi pe piele în timpul sau ulterior terapiei sau dacă leziunile existente își schimbă aspectul, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- **dacă vi s-a făcut recent un vaccin** sau urmează să vi se facă unul. Anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu sunt recomandate în timp ce utilizați Jyseleca. Înainte să începeți tratamentul cu Jyseleca, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Se poate ca aceștia să dorească să se asigure că aveți toate vaccinările la zi.
- **dacă aveți sau ați avut probleme cu inima**, deoarece medicul va discuta cu dumneavoastră dacă Jyseleca este adecvat pentru dumneavoastră.
- **dacă ați avut în trecut cheaguri de sânge** în venele picioarelor (tromboză venoasă profundă) sau în plămâni (embolie pulmonară) sau dacă aveți un risc crescut de a face cheaguri de sânge (de exemplu: dacă ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale majore, dacă utilizați anticoncepționale hormonale/terapie de substituție hormonală, dacă se identifică un defect de coagulare a sângelui la dumneavoastră sau la rudele apropiate). Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă Jyseleca este adecvat pentru dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați brusc respirație greoaie, dificultăți la respirație, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflare a unui picior sau a unui braț, durere sau disconfort la nivelul piciorului sau înroșire sau modificare a culorii la nivelul piciorului sau brațului, întrucât acestea pot fi semne de cheaguri de sânge în vene.

Pacienți vârstnici

Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste pot avea un risc crescut de infecții, infarct miocardic și anumite tipuri de cancer. Medicul dumneavoastră poate decide dacă Jyseleca nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece acesta nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Jyseleca împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special dacă luați medicamente care afectează sistemul imunitar (cum ar fi ciclosporina sau tacrolimus).

De asemenea, este foarte important să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente pentru tratarea insuficienței cardiace, a bolii coronariene sau a hipertensiunii arteriale (cum ar fi diltiazem sau carvedilol)
- medicamentul fenofibrat (utilizat pentru tratarea colesterolului ridicat)

Sarcina, contracepția și alăptarea

Sarcina

Jyseleca nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, nu luați acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Contracepția

Aveți grijă să nu rămâneți gravidă în timp ce luați Jyseleca. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă de încredere în timp ce luați Jyseleca și timp de cel puțin 1 săptămână după ce luați ultima doză de Jyseleca. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Jyseleca, întrerupeți administrarea comprimatelor și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați Jyseleca. Nu se cunoaște dacă substanța activă se excretă în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Jyseleca poate provoca amețeli și vertij. Dacă aveți amețeli atunci când luați Jyseleca, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

Jyseleca conține lactoză

Fiecare comprimat filmat de Jyseleca 100 mg conține lactoză 76 mg și fiecare comprimat filmat de Jyseleca 200 mg conține lactoză 152 mg. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Jyseleca

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de 200 mg sau 100 mg o dată pe zi.

Dacă aveți 65 de ani sau peste, poliartrită reumatoidă, sau aveți probleme de rinichi, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză de un comprimat de 100 mg o dată pe zi. Nu vi se recomandă Jyseleca dacă aveți peste 75 de ani și suferiți de colită ulcerativă. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme severe de ficat deoarece Jyseleca nu vă este recomandat.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu divizați, nu sfărâmați și nu mestecați comprimatul înainte de a-l înghiți, întrucât acest lucru poate afecta cantitatea de medicament care ajunge în organismul dumneavoastră. Puteți să luați Jyseleca cu alimente sau între mese. A nu se înghiți desicantul.

Luați Jyseleca la aceeași oră în fiecare zi. Aceasta vă va ajuta să vă amintiți să luați comprimatele.

Medicul dumneavoastră poate opri temporar sau permanent tratamentul dacă analizele de sânge indică un număr scăzut de globule sanguine albe sau roșii.

Dacă luați mai mult Jyseleca decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Jyseleca

- Dacă uitați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți.
- Dacă a trecut o zi întreagă (24 ore) fără să luați o doză, pur și simplu săriți peste doza omisă și luați o singură doză la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Jyseleca

Dacă încetați să luați Jyseleca, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală imediat dacă aveți orice semne de infecție severă, precum:

- febră și simptomele infecției tractului urinar (urinări mai frecvente decât de obicei, durere sau disconfort la urinare sau durere de spate). Infecțiile tractului urinar sunt frecvente (poate afecta până la 1 din 10 persoane) și unele dintre ele pot fi grave.
- infecție la plămâni (pneumonie): simptomele pot include tuse persistentă, febră, dificultăți de respirație și oboseală. Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- zona zoster (herpes zoster): simptomele pot include o erupție trecătoare pe piele însoțită de durere și pustule (mici bășici). Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- infecție în sânge (septicemie): mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane)

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții ale gâtului și nasului
- amețeli
- senzație de rău (greață).

Analizele de sânge pot să indice:

- număr scăzut de globule sanguine albe (limfocite)
- o scădere a concentrației de fosfat în sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- senzație de amețală cauzată de învârtire (vertij)

Analizele de sânge pot să indice:

- număr scăzut de globule sanguine albe (neutrofile)
- o creștere a concentrației unei enzime musculare denumite creatinfosfokinază
- valori crescute ale unei lipide (colesterol) în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Jyseleca

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis. Nu utilizați acest medicament dacă observați că sigiliul de pe gura flaconului este deteriorat sau absent.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Jyseleca

- Substanța activă este filgotinib. Fiecare comprimat filmat conține filgotinib 100 sau 200 mg (sub formă de maleat de filgotinib).
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, amidon de porumb pregelatinizat, dioxid de siliciu coloidal, acid fumaric, stearat de magneziu
Film: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Jyseleca și conținutul ambalajului

Jyseleca 100 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare bej, cu dimensiuni de 12 mm × 7 mm, în formă de capsulă, având „G” marcat pe o parte și „100” pe cealaltă parte.

Jyseleca 200 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare bej, cu dimensiuni de 17 mm × 8 mm, în formă de capsulă, având „G” marcat pe o parte și „200” pe cealaltă parte.

Jyseleca 100 mg și 200 mg sunt disponibile în flacoane a câte 30 de comprimate și în ambalaje cu 3 flacoane fiecare conținând 30 de comprimate fiecare. Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu, care trebuie păstrat în flacon pentru a proteja comprimatele. Gelul desicant de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

Fabricantul

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italia

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

A se include codul QR
www.jyseleca.eu