ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jyseleca 100 mg tabletki powlekane
Jyseleca 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jyseleca 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera maleinian filgotynibu odpowiadający 100 mg filgotynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana 100 mg zawiera 76 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Jyseleca 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera maleinian filgotynibu odpowiadający 200 mg filgotynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana 200 mg zawiera 152 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jyseleca 100 mg tabletki powlekane

Beżowa tabletka powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 12 × 7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „G” na jednej stronie i „100” na drugiej stronie.

Jyseleca 200 mg tabletki powlekane

Beżowa tabletka powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 17 × 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „G” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których

występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

Osiowe zapalenie stawów kręgosłupa

Nieradiograficzna postać osiowego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)
Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci nieradiograficznego osiowego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na które wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynik obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, radiograficzne osiowe zapalenie stawów kręgosłupa [r-axSpA])
Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (radiograficznego osiowego zapalenia stawów kręgosłupa) u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia filgotynibem powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub osiowego zapalenia stawów kręgosłupa.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka filgotynibu u dorosłych pacjentów to 200 mg raz na dobę.
U dorosłych pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia VTE, MACE oraz nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4) zalecana dawka to 100 mg raz na dobę i można ją zwiększyć do 200 mg raz na dobę w przypadku niewystarczającej kontroli choroby. W przypadku długotrwałego leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Leczenie indukujące
Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego to 200 mg raz na dobę.

W przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów (patrz punkt 5.1) filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego. Leczenie filgotynibem należy przerwać u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia.

Leczenie podtrzymujące
Zalecana dawka filgotynibu w leczeniu podtrzymującym to 200 mg raz na dobę.
U dorosłych pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia VTE, MACE oraz nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4) zalecana dawka w ramach leczenia podtrzymującego to 100 mg raz na dobę. W przypadku zaostrzenia choroby, dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę. W przypadku długotrwałego leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Osiowe zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecana dawka filgotynibu u dorosłych pacjentów wynosi 200 mg raz na dobę.
Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii. Decyzja o kontynuacji leczenia powinna opierać się na indywidualnej ocenie

klinicznej, ponieważ u niektórych pacjentów wykazujących początkowo jedynie częściową odpowiedź może nastąpić poprawa w przypadku kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni.

U dorosłych pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia VTE, MACE oraz nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4) zalecana dawka wynosi 200 mg raz na dobę przez 16 tygodni, a następnie – w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie – 100 mg raz na dobę. U pacjentów, u których po 16 tygodniach terapii nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej, leczenie należy przerwać. W przypadku zaostrzenia choroby dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę W przypadku długotrwałego leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych oraz rozpoczynanie lub przerwanie podawania produktu
Wytyczne dotyczące monitorowania wyników badań laboratoryjnych oraz rozpoczynania lub przerwania podawania produktu opisano w tabeli 1. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.4).

Tabela 1: Parametry laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania

Parametr laboratoryjny	**Postępowanie**	**Wytyczne dotyczące monitorowania**
Bezwzględna liczba neutrofili (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ANC wynosi $< 1 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ANC ponownie przekroczy tę wartość.	Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania
Bezwzględna liczba limfocytów (ang. *Absolute Lymphocyte Count*, ALC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ALC wynosi $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ALC ponownie przekroczy tę wartość.	
Stężenie hemoglobiny (Hb)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli wartość Hb wynosi < 8 g/dl. Leczenie można wznowić, gdy wartość Hb ponownie przekroczy tę wartość.	
Wartości lipidów	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii	12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Reumatoidalne zapalenie stawów
U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 65 lat i starszych, zalecana dawka to 100 mg raz na dobę i można ją zwiększyć do 200 mg raz na dobę w przypadku niewystarczającej kontroli choroby (patrz punkt 4.4). W przypadku długotrwałego leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku 65 lat i starszych, zalecana dawka w ramach leczenia indukującego to 200 mg raz na dobę oraz 100 mg raz na dobę w ramach leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4). W przypadku zaostrzenia choroby, dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę. W przypadku długotrwałego leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Nie zaleca się stosowania filgotynibu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych z uwagi na brak danych dla tej populacji.

Osiowe zapalenie stawów kręgosłupa
U pacjentów z osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.4) zalecana dawka wynosi 200 mg raz na dobę przez 16 tygodni, a następnie – w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie – 100 mg raz na dobę. U pacjentów, u których po 16 tygodniach terapii nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej, leczenie należy przerwać. W przypadku zaostrzenia choroby dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę. W przypadku długotrwałego leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 60 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 15 do < 60 ml/min) zaleca się podawanie filgotynibu w dawce 100 mg raz na dobę. Stosowanie filgotynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min) i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Stosowanie filgotynibu nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgotynibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Produkt Jyseleca można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2).
Nie badano czy tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Aktywna gruźlica (ang. *Tuberculosis*, TB) lub aktywne ciężkie zakażenie (patrz punkt 4.4).

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów:
- w wieku 65 lat i starszych;
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub palenie tytoniu długotrwale w przeszłości);
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

Nie zaleca się stosowania filgotynibu w skojarzeniu z innymi silnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna, takrolimus, lekami biologicznymi ani innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia addytywnego działania immunosupresyjnego.

Zakażenia

Zgłaszano występowanie zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, u pacjentów otrzymujących filgotynib. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas stosowania filgotynibu było zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Podczas stosowania filgotynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne, jak TB, kandydoza przełyku i kryptokokoza.

Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów*:*

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na TB;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali po terenach endemicznego występowania TB lub grzybic, lub
- ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu filgotynibem. Jeśli podczas leczenia filgotynibem wystąpi zakażenie, pacjenta należy dokładnie monitorować i jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe, czasowo przerwać leczenie filgotynibem. Leczenie filgotynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

Ze względu na większą częstość występowania zakażeń u osób w podeszłym wieku oraz pacjentów na cukrzycę, należy zachować ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku oraz pacjentów na cukrzycę. W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów (patrz punkt 4.2).

Gruźlica
Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem pacjenci powinni zostać zbadani w kierunku gruźlicy. Filgotynibu nie należy podawać pacjentom z aktywną TB (patrz punkt 4.3). U pacjentów z utajoną gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe.

Pacjentów, w tym pacjentów u których przed rozpoczęciem leczenia uzyskano ujemny wynik badania w kierunku utajonej postaci gruźlicy, należy monitorować pod kątem występowania objawów gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażenia wirusem *Herpes* (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów ryzyko wystąpienia półpaśca wydawało się być wyższe u kobiet, pacjentów pochodzenia azjatyckiego, pacjentów w wieku ≥ 50 lat, pacjentów, u których występował półpasiec w wywiadzie, pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie oraz pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg raz na dobę. Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy czasowo przerwać leczenie filgotynibem do czasu wyleczenia.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem i w jego trakcie, należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów pod kątem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych.

Nowotwory złośliwe

Chłoniaka oraz inne nowotwory złośliwe obserwowano u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym filgotynib. W dużym randomizowanym badaniu tofacytynibu (inny inhibitor JAK), z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższą częstość występowania nowotworów złośliwych, w szczególności raka płuc, chłoniaka oraz raka skóry niebędącego czerniakiem (NMSC) podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. obecny lub w wywiadzie nowotwór złośliwy), filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów.

Rak skóry niebędący czerniakiem
NMSC zgłaszano u pacjentów leczonych filgotynibem. U wszystkich pacjentów, w szczególności u tych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry, zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowe wyniki badań krwi

Obserwowano ANC < 1×10^9 komórek/l (patrz punkt 4.8) oraz ALC < $0,5 \times 10^9$ komórek/l u ≤ 1% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz u < 3% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je czasowo przerwać u pacjentów z ANC < 1×10^9 komórek/l, ALC < $0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem Hb < 8 g/dl, obserwowanym w badaniach przeprowadzanych rutynowo podczas leczenia pacjenta (patrz punkt 4.2).

Szczepienia

Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek podczas leczenia filgotynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienie przeciwko półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Lipidy

Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) uległo nieznacznemu zwiększeniu (patrz punkt 4.8).

Stężenie cholesterolu LDL powróciło do wartości sprzed leczenia u większości pacjentów, którzy rozpoczęli terapię statynami podczas stosowania filgotynibu. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.2, wytyczne dotyczące monitorowania).

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

Zdarzenia MACE obserwowano u pacjentów przyjmujących filgotynib.
W dużym randomizowanym badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK), z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem wystąpienia ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższą częstość występowania ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdefiniowaną jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu oraz udar nieprowadzący do zgonu, podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

W związku z tym u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości długotrwale palili papierosy, lub u pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Zdarzenia zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) zgłaszano u pacjentów przyjmujących inhibitory JAK, w tym filgotynib.

W dużym randomizowanym badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK) z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem wystąpienia ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższą częstość występowania VTE, w tym zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego (patrz również punkt 4.4. „Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)" oraz „Nowotwory złośliwe") filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów.

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia VTE, innymi niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego, filgotynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka wystąpienia VTE, inne niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego, obejmują wcześniejsze wystąpienie VTE, planowany poważny zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, stosowanie dwuskładnikowych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub zastępczej terapii hormonalnej, wrodzone zaburzenia krzepnięcia.

W trakcie leczenia filgotynibem pacjentów należy poddawać okresowo ponownej ocenie w celu oceny zmian ryzyka wystąpienia VTE.

Należy niezwłocznie dokonać oceny pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wystąpienia VTE oraz przerwać leczenie filgotynibem u pacjentów z podejrzeniem VTE, niezależnie od dawki.

Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia MACE, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń oraz śmiertelności z dowolnej przyczyny u pacjentów w wieku 65 lat oraz starszych, jak to

obserwowano w dużym randomizowanym badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK), filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na filgotynib

Filgotynib jest metabolizowany głównie przez karboksylesterazę 2 (CES2), której działanie w warunkach *in vitro* może być hamowane przez takie produkty lecznicze, jak fenofibrat, karwedilol, diltiazem lub symwastatyna. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane.

Wpływ filgotynibu na inne produkty lecznicze

Filgotynib nie jest klinicznie istotnym inhibitorem ani induktorem enzymów lub transporterów często biorących udział w interakcjach, np. enzymów cytochromu P450 (CYP) oraz UDP-glukuronylotransferaz (UGT).

Wyniki badań *in vitro* dotyczących możliwości indukowania CYP2B6 przez filgotynib są nierozstrzygające. Nie można wykluczyć działania indukującego *in vivo*.

Wyniki badań *in vitro* dotyczących możliwości indukowania lub hamowania CYP1A2 przez filgotynib są nierozstrzygające. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających interakcje z substratami CYP1A2, w związku z czym nieznany jest możliwy wpływ jednoczesnej indukcji ani hamowania CYP1A2 przez filgotynib. Zaleca się ostrożność w razie podawania filgotynibu razem z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym.

W klinicznym badaniu farmakologicznym nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę złożonego leku antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel podawanego równocześnie z filgotynibem, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki doustnych leków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgotynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach wykazały, że filgotynib może być szkodliwy dla płodu i w związku z tym jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgotynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produktu Jyseleca nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie płodności, upośledzenie spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe (patrz punkt 5.3). Dane pochodzące z dwóch dedykowanych badań klinicznych fazy II (MANTA i MANTA RAy, n = 240), w których oceniano bezpieczeństwo stosowania w odniesieniu do czynności jąder u mężczyzn z chorobami zapalnymi stawów lub chorobami zapalnymi jelit, nie wykazują różnicy w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano co najmniej 50% spadek wartości parametrów nasienia, w stosunku do wartości wyjściowych, w 13. tygodniu (zbiorczy pierwszorzędowy punkt końcowy: filgotynib 6,7%, placebo 8,3%) i w 26. tygodniu między poszczególnymi grupami badania. Ponadto dane te nie wykazują żadnych istotnych zmian w zakresie stężenia hormonów płciowych ani też zmian w parametrach nasienia w stosunku do wartości wyjściowych w poszczególnych grupach badania. Uogólniając, te dane kliniczne nie wskazują, aby stosowanie filgotynibu wywierało jakikolwiek wpływ na czynność jąder.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Filgotynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy poinformować pacjentów, że w trakcie leczenia produktem Jyseleca zgłaszano przypadki zawrotów głowy, w tym zawrotów głowy pochodzenia przedsionkowego (ang. *vertigo*) (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reumatoidalne zapalenie stawów
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności (3,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ZGDO, 3,3%), zakażenie dróg moczowych (ZDM, 1,7%), zawroty głowy (1,2%) oraz limfopenia (1,0%).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego/osiowe zapalenie stawów kręgosłupa
Zasadniczo, ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita lub osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych filgotynibem był zasadniczo spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane podano w oparciu o badania kliniczne (tabela 2). Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone w następujący sposób: często (≥ 1/100 do < 1/10) oraz niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100).

Tabela 2: Działania niepożądane

Częstość występowania[a]	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenie dróg moczowych (ZDM) Zakażenie górnych dróg oddechowych (ZGDO)
Niezbyt często	Półpasiec Zapalenie płuc Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Limfopenia
Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia przedsionkowego
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszone stężenie fosforu we krwi
Niezbyt często	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [b] Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej [b]

[a] Częstość występowania na podstawie danych z okresu przed podaniem leków ratunkowych, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (tydzień 12.), zebranych w badaniach FINCH 1 i 2 oraz DARWIN 1 i 2, dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg. Częstości występowania obserwowane w badaniu SELECTION u pacjentów w wrzodziejącym zapalaniem jelita grubego otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg były zasadniczo spójne z tymi zgłaszanymi w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów. Częstości występowania obserwowane w badaniach TORTUGA i OLINGUITO, prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów z osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa (axSpA) otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, były zasadniczo spójne z tymi zgłaszanymi w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

[b] Częstość występowania określono wyłącznie na podstawie badań TORTUGA i OLINGUITO, dotyczących axSpA, w których zmiany te stwierdzono podczas monitorowania parametrów laboratoryjnych.

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

Kreatynina
Podczas leczenia filgotynibem występowało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy. W tygodniu 24., w badaniach III fazy (FINCH 1, 2 oraz 3) średni (SD) wzrost od punktu wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy wyniósł odpowiednio 0,07 (0,12) oraz 0,04 (0,11) mg/dl dla filgotynibu w dawce 200 mg oraz 100 mg. Średnie wartości kreatyniny pozostały w granicach normy.

Lipidy
Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu HDL, podczas gdy stężenie cholesterolu LDL uległo nieznacznemu zwiększeniu. Zasadniczo nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zmiany w stężeniach lipidów obserwowano w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia filgotynibem, a po tym okresie wartości stężeń pozostawały bez zmian.

Stężenie fosforanów w surowicy
Podczas leczenia filgotynibem występowały ogólnie łagodne, przejściowe lub okresowe i zależne od dawki spadki wartości stężenia fosforanów w surowicy, które ustępowały bez konieczności przerywania leczenia. W tygodniu 24., w badaniach III fazy (FINCH 1, 2 oraz 3) odnotowano wartości stężenia fosforanów w surowicy poniżej 2,2 mg/dl (dolna granica normy) u 5,3% i 3,8% uczestników przyjmujących odpowiednio 200 mg i 100 mg filgotynibu; nie odnotowano wartości poniżej 1,0 mg/dl.

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs (FINCH 1 i FINCH 2), przez okres 12 tygodni odnotowano, wartości stężenia fosforanów w surowicy poniżej 2,2 mg/dl u 1,6%, 3,1% i 2,4% uczestników odpowiednio w grupach otrzymujących placebo, filgotynib w dawce 200 mg oraz filgotynib w dawce 100 mg.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych
W pierwszych tygodniach leczenia filgotynibem obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST); zmiany te utrzymywały się na stałym poziomie i ustępowały po odstawieniu filgotynibu.

W badaniach TORTUGA i OLINGUITO, dotyczących axSpA, zwiększenie aktywności ALT i AST do stopnia 3. lub wyższego wystąpiło odpowiednio u 0,6% i 0,8% pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 oraz DARWIN 2), częstość występowania zakażenia w okresie 12 tygodni wyniosła 18,1% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu z 13,3% w grupie przyjmującej placebo. W badaniu FINCH 3 z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat częstość występowania zakażenia w okresie 24 tygodni wyniosła odpowiednio 25,2% i 23,1% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii oraz w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg plus MTX w porównaniu z 24,5% w grupie przyjmującej MTX. Ogólna skorygowana o ekspozycję częstość występowania (ang. *Exposure-Adjusted Incidence Rate*, EAIR) zakażeń w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg we wszystkich siedmiu badaniach klinicznych fazy II i III (2267 pacjentów) wyniosła 26,5 na 100 pacjentolat ekspozycji (ang. *Patient-Years of Exposure*, PYE).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12 tygodni wyniosła 1,0% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu z 0,6% w grupie przyjmującej placebo. W badaniu FINCH 3 z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 24 tygodni wyniosła odpowiednio 1,4% i 1,0% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii oraz w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg plus MTX w porównaniu z 1,0% w grupie przyjmującej MTX. Ogólna EAIR ciężkich zakażeń w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg we wszystkich siedmiu badaniach klinicznych fazy II i III (2267 pacjentów) wyniosła 1,7 na 100 PYE. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. EAIR ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych była większa.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs, częstości występowania działań niepożądanych w postaci zakażenia w okresie 12 tygodni w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu z grupą przyjmującą placebo były następujące: zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3% *vs.* 1,8%), zakażenie dróg moczowych (1,7% *vs.* 0,9%), zapalenie płuc (0,6% *vs.* 0,4%) oraz półpasiec (0,1% *vs.* 0,3%). W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu. Ogólna EAIR półpaśca w ramach wszystkich siedmiu badań klinicznych fazy II oraz III (ogółem 2 267 oraz 1 647 pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce odpowiednio 200 mg oraz 100 mg) wyniosła 1,6 oraz 1,1 na 100 PYE w grupie otrzymującej odpowiednio dawkę 200 mg oraz 100 mg.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rodzaje ciężkich zakażeń były zasadniczo podobne do zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów w grupach terapeutycznych, gdzie filgotynib stosowano w monoterapii.

W dwóch badaniach dotyczących leczenia indukującego, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 0,6% w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 200 mg, 1,1% w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 100 mg oraz 1,1% w grupie otrzymującej placebo. W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 200 mg wyniosła 1%, natomiast w grupie otrzymującej placebo 0%. W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego, w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 100 mg, częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 1,7% w porównaniu z 2,2% w grupie otrzymującej placebo.

Osiowe zapalenie stawów kręgosłupa
Rodzaje ciężkich zakażeń odnotowanych w badaniach dotyczących osiowego zapalenia stawów kręgosłupa były zasadniczo spójne z zakażeniami, które obserwowano w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i wrzodziejącego zapalenia jelita w grupach terapeutycznych, gdzie filgotynib stosowano w monoterapii.

W badaniach TORTUGA i OLINGUITO prowadzonych z kontrolą placebo częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,0% w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 200 mg oraz 0% w grupie otrzymującej placebo (w obu badaniach).

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs nie odnotowano przez okres 12 tygodni przypadków zakażeń oportunistycznych w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg ani w grupie przyjmującej placebo. W badaniu FINCH 3 z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat, częstość występowania zakażeń oportunistycznych w okresie 24 tygodni wyniosła odpowiednio 0, 0,2% oraz 0 w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii, w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg plus MTX oraz w grupie przyjmującej MTX. Ogólna EAIR oportunistycznych zakażeń w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg we wszystkich siedmiu badaniach klinicznych fazy II i III dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów (2 267 pacjentów) wyniosła 0,1 na 100 PYE.

Nudności
Zasadniczo nudności miały charakter przejściowy i zgłaszano je w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia filgotynibem.

Fosfokinaza kreatynowa
Zależne od dawki zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) obserwowano w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia filgotynibem, a po tym okresie jej wartości pozostawały bez zmian. W tygodniu 24., w badaniach fazy III (FINCH 1, 2 oraz 3) średni (SD) wzrost aktywności CPK od punktu wyjściowego wyniósł odpowiednio -16 (449), 61 (260) oraz 33 (80) j./l dla placebo, filgotynibu w dawce 200 mg oraz filgotynibu w dawce 100 mg.

W kontrolowanych placebo badaniach fazy III z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs (FINCH 1 oraz FINCH 2), przez okres 12 tygodni zwiększenie aktywności CPK > 5 × górnej granicy normy (GGN) zgłaszano u odpowiednio 0,5%, 0,3% oraz 0,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, filgotynib w dawce 200 mg oraz filgotynib w dawce 100 mg. W większości przypadków zwiększenie aktywności > 5 × GGN nie wymagało przerwania leczenia.

Doświadczenia z długoterminowych badań będących kontynuacją wcześniejszych badań

Reumatoidalne zapalenie stawów
W długoterminowym badaniu będącym kontynuacją wcześniejszych badań DARWIN 3, pacjenci włączeni z badania DARWIN 1 (N = 497) otrzymywali filgotynib raz na dobę, średnio przez 5,3 roku, a pacjenci włączeni z badania DARWIN 2 (N = 242) otrzymywali filgotynib raz na dobę, średnio przez 5,6 roku. W długoterminowym badaniu będącym kontynuacją wcześniejszych badań FINCH 4 1 530 pacjentów otrzymywało filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę, a 1 199 pacjentów otrzymywało filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę, średnio przez 1,5 roku. Profil bezpieczeństwa stosowania filgotynibu był podobny do tego obserwowanego w badaniach fazy II i III.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
W długoterminowym badaniu będącym kontynuacją leczenia (SELECTION LTE) dla pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu SELECTION, pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg (N = 871), filgotynib w dawce 100 mg (N = 157) lub placebo (N = 133) przez medianę czasu wynoszącą odpowiednio 55, 36 oraz 32 tygodnie. Profil bezpieczeństwa filgotynibu był podobny do tego obserwowanego w badaniach SELECTION dotyczących leczenia indukującego oraz podtrzymującego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Filgotynib podawano w badaniach klinicznych w pojedynczej dawce, raz na dobę do dawki 450 mg bez toksyczności ograniczającej dawki. Działania niepożądane były porównywalne do tych obserwowanych po podaniu mniejszych dawek i nie stwierdzono żadnych określonych działań toksycznych. Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki 100 mg filgotynibu u zdrowych pacjentów wskazują, że około 50% podanej dawki jest wydalane w ciągu 24 godzin od jej podania, a 90% dawki w ciągu 72 godzin od jej podania. W przypadku przedawkowania zaleca się, aby monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Leczenie w przypadku przedawkowania filgotynibu obejmuje ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Nie wiadomo, czy filgotynib można usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kinaz janusowych (JAK), kod ATC: L04AF04

Mechanizm działania

Filgotynib jest konkurencyjnym względem adenozynotrójfosforanu (ATP) oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnik wzrostu–receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopoezy i erytropoezy, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopoezie. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Filgotynib moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosoforylacji ani aktywacji STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano > 5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach *in vitro*, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1. W badaniach *in vivo* na szczurzym modelu ogólne działanie farmakologiczne zależało głównie od metabolitu.

Działanie farmakodynamiczne

Hamowanie fosforylacji białka STAT1 indukowanej przez IL-6
Podanie filgotynibu powodowało zależne od dawki hamowanie fosforylacji białka STAT1 indukowanej przez IL-6 w krwi pełnej pobranej od zdrowych uczestników. Podanie filgotynibu nie wpływało na związaną z JAK2 fosforylację białka STAT5 indukowaną przez GM-CSF.

Immunoglobuliny
W badaniach FINCH 1, 2 oraz 3 mediana oraz zakresy międzykwartylowe wartości IgG, IgM oraz IgA w surowicy pozostawały w większości w granicach normy przez 24 tygodnie leczenia filgotynibem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz przez 58 tygodni leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Działanie hematologiczne
W badaniach FINCH 1, 2 oraz 3 z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczenie filgotynibem wiązało się z niewielkim, przejściowym zwiększeniem średniego ALC, które pozostawało w granicach normy i stopniowo powracało lub było zbliżone do wartości wyjściowych przy kontynuacji leczenia do tygodnia 12. W badaniach FINCH 1, 2 oraz 3 mediana wartości hemoglobiny pozostawała stabilna w granicach normy przez 24 tygodnie leczenia filgotynibem. Niewielkie zmniejszenie mediany liczby płytek krwi nastąpiło w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia filgotynibem, a po tym okresie pozostawała ona bez zmian przez 24 tygodnie. Mediana liczby płytek krwi pozostała w granicach normy.

Mediana wartości hemoglobiny pozostawała niezmienna przez 58 tygodni i 52 tygodnie leczenia filgotynibem odpowiednio u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i u pacjentów z osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Białko C-reaktywne
Spadki stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy obserwowano już 2 tygodnie i 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia filgotynibem i utrzymywały się one przez 24 i 52 tygodnie leczenia odpowiednio u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i u pacjentów z osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz przez 58 tygodni leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania filgotynibu podawanego raz na dobę oceniano w trzech badaniach fazy III (FINCH 1, 2 oraz 3). Były to randomizowane, wieloośrodkowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, rozpoznanym zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) z 2010 r.

Badanie FINCH 1 było 52-tygodniowym badaniem z udziałem 1 755 pacjentów z reumatoidalnym zapalaniem stawów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na leczenie metotreksatem. Dodatkowo do leczenia podstawowego MTX przyjmowanego w stałej dawce, pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę, filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę, adalimumab co 2 tygodnie lub placebo. W 24. tygodniu pacjenci otrzymujący placebo zostali ponownie losowo przydzieleni do grupy przyjmującej filgotynib w dawce 100 mg lub 200 mg raz na dobę do 52. tygodnia włącznie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ACR20 w tygodniu 12.

Badanie FINCH 2 było 24-tygodniowym badaniem z udziałem 448 pacjentów z reumatoidalnym zapalaniem stawów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy bDMARDs. Pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę, filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę lub placebo, które podawano równocześnie z leczeniem podstawowym konwencjonalnym syntetycznym lekiem z grupy DMARDs (csDMARDs: MTX, hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub leflunomid), przyjmowanym w stałej dawce. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ACR20 w tygodniu 12.

Badanie FINCH 3 było 52-tygodniowym badaniem z udziałem 1 249 pacjentów z reumatoidalnym zapalaniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. Pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę plus MTX raz na tydzień, filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę plus MTX raz na tydzień, filgotynib w dawce 200 mg (w monoterapii) raz na dobę lub MTX (w monoterapii) raz na tydzień. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ACR20 w tygodniu 24.

Odpowiedź kliniczna
Większe odsetki odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo lub MTX obserwowano w 2. tygodniu w przypadku ACR20, a odpowiedzi na leczenie utrzymywały się do 52. tygodnia włącznie.

Leczenie filgotynibem w dawce 200 mg powodowało poprawę poszczególnych komponentów ACR, w tym liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólną ocenę przez pacjenta i lekarza, we wskaźniku niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), ocenę dolegliwości bólowych i wyniku badania CRP o wysokiej czułości, w porównaniu z placebo lub MTX. W dwóch badaniach fazy II (FINCH 1 oraz FINCH 2) przeprowadzono dodatkowe porównanie (*vs.* placebo), oprócz porównania z MTX lub csDMARD(s) (patrz powyżej).

Mała aktywność choroby i remisja
W badaniach fazy III znacząco większe odsetki pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg plus MTX lub innymi lekami z grupy csDMARD osiągały małą aktywność choroby, i (lub) remisję

(DAS28-CRP ≤ 3,2 oraz DAS28-CRP < 2,6) w 12. i 24. tygodniu, w porównaniu z placebo lub MTX. W 12. tygodniu badania FINCH 1 filgotynib w dawce 200 mg nie wykazywał różnic w porównaniu z adalimumabem pod względem wskaźnika DAS28-CRP wynoszącego ≤ 3,2 (tabela 3).

Tabela 3: Odpowiedź kliniczna w 12., 24. oraz 52. tygodniu w badaniach FINCH 1, 2 oraz 3

	FINCH 1 MTX-IR				**FINCH 2 bDMARD-IR**			**FINCH 3 Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX**			
Leczenie	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX				**+ csDMARD**						
n	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Tydzień											
ACR20 (odsetek pacjentów)											
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 (odsetek pacjentów)											
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 (odsetek pacjentów)											
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 (odsetek pacjentów)											
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 (odsetek pacjentów)											
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, zmiana od punktu wyjściowego (średnia)											
12	-26,0†††	-23,3†††	-23,5	-20,3	-26,2†††	-23,8†††	-17,3	-27,8†††	-26,1†††	-27,5†††	-22,7
24	-30,6†††	-28,6†††	-28,4	-26,3	-30,9†††	-27,8††	-25,4	-31,3†††	-30,0†††	-31,3†††	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	–	–	–	–	-33,8†††	-31,9†	-33,6†††	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *biologic Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug*); csDMARD: konwencjonalny syntetyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug*); DMARD: lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug*); FIL: filgotynib; IR: niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *Inadequate Responder*); mono: monoterapia; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo (w porównaniu z MTX w badaniu FINCH 3) (statystycznie istotna różnica z dostosowaniem wielokrotności).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo (w porównaniu z MTX w badaniu FINCH 3) (nominalna wartość p).

\# $p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ w porównaniu z adalimumabem w badaniu FINCH 1 (badanie równoważności, statystycznie istotna różnica z dostosowaniem wielokrotności) (przeanalizowano względem DAS28-CRP ≤ 3,2 oraz < 2,6; wyłącznie porównania parami).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ w porównaniu z adalimumabem w badaniu FINCH 1 (badanie równoważności, nominalna wartość p) (przeanalizowano względem DAS28-CRP ≤ 3,2 oraz < 2,6; wyłącznie porównania parami).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ w porównaniu z adalimumabem w badaniu FINCH 1 (badanie wyższości, nominalna wartość p) (przeanalizowano względem ACR20/50/70 oraz DAS28-CRP $\leq 3,2$ oraz $< 2,6$; wyłącznie porównania parami).
Uwaga: Porównania przeprowadzono dla leczenia podstawowego MTX (FINCH 1) lub csDMARD(s) (FINCH 2), przyjmowanych w stałej dawce.

Odpowiedź radiologiczna
Zahamowanie postępu strukturalnego uszkodzenia stawów oceniano przy użyciu zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*, mTSS) i jej składowych – skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych, w 24. i 52. tygodniu, w badaniach FINCH 1 oraz FINCH 3.

U pacjentów, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie MTX, leczenie filgotynibem plus MTX skutkowało statystycznie istotnym hamowaniem postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu z placebo plus MTX w 24. tygodniu (tabela 4). Analizy ocen punktowych nadżerek oraz zwężenia szpar stawowych były spójne z ogólnymi ocenami punktowymi.

Tabela 4: Odpowiedź radiologiczna w 24. i 52. tygodniu w badaniach FINCH 1 oraz 3

	FINCH 1 MTX-IR				**FINCH 3 Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX**			
Leczenie	**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
Tydzień								
Zmodyfikowana całkowita skala Sharpa (mTSS), średnia (SD) zmiana od punktu wyjściowego								
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)
Odsetek pacjentów bez postępu choroby widocznego w badaniu radiologicznym[a]								
24	88%**	86%	86%	81%	81%†	77%	83%†	72%
52	88%	81%	82%	–	81%††	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotynib; IR: niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *Inadequate Responder*); mono: monoterapia; MTX: metotreksat; PBO: placebo.
a Brak postępu choroby, definiowany jako zmiana w wyniku mTSS ≤ 0.
* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo (statystycznie istotna różnica z dostosowaniem wielokrotności).
† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo (w porównaniu z MTX w badaniu FINCH 3) (nominalna wartość p).

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia
Leczenie filgotynibem w dawce 200 mg powodowało istotną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym, mierzoną jako zmiana od punktu wyjściowego w HAQ-DI (tabela 5).

Tabela 5: Średnia zmiana od punktu wyjściowego w HAQ-DI w 12., 24. i 52. tygodniu w badaniach FINCH 1, 2 oraz 3

	Średnia zmiana od punktu wyjściowego										
	FINCH 1 MTX-IR				**FINCH 2 bDMARD-IR**			**FINCH 3 Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX**			
Leczenie	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX				**+ csDMARD**						
n	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Tydzień											
Wskaźnik niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia (HAQ-DI)											
Wynik wyjściowy	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69***	-0,56***	-0,61	-0,42	-0,55***	-0,48***	-0,23	-0,85†††	-0,77†††	-0,76†††	-0,61
24	-0,82†††	-0,75†††	-0,78	-0,62	-0,75†††	-0,60††	-0,42	-0,94**	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	–	–	–	–	-1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug*); csDMARD: konwencjonalny syntetyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*); DMARD: lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*); FIL: filgotynib; IR: niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *Inadequate Responder*); mono: monoterapia; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo (statystycznie istotna różnica z korektą wobec porównań wielokrotnych).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo (w porównaniu z MTX w badaniu FINCH 3) (nominalna wartość p).

Wyniki dotyczące stanu zdrowia oceniano za pomocą skróconego kwestionariusza oceny jakości życia (SF-36). Pacjenci leczeni filgotynibem 200 mg plus MTX lub innym csDMARD wykazywali liczbowo większą poprawę od punktu wyjściowego w sumarycznym wyniku komponentu fizycznego kwestionariusza SF-36 oraz w wyniku oceny czynnościowej leczenia przewlekłej choroby – skali oceny zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*, FACIT-Fatigue) w 12. i 24. tygodniu, w porównaniu z placebo plus MTX/csDMARD lub MTX.

Skuteczność długoterminowa

Badanie DARWIN 3 było długoterminowym badaniem kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby, obejmującym pacjentów, którzy brali udział w jednym z poprzednich badań DARWIN 1 lub DARWIN 2 (filgotynib w porównaniu z placebo, z lub bez MTX) oraz nadal odnosili korzyści z leczenia filgotynibem w opinii badacza. Ogółem włączono 739 pacjentów. Średni czas trwania okresu obserwacji wynosił 5,4 roku przy maksymalnie 8 latach. Jednoczesne stosowanie MTX w dowolnym czasie w trakcie badania DARWIN 3 zgłoszono w przypadku 70% uczestników.

W tygodniu 396, odsetek pacjentów z odpowiedzą ACR20/50/70 wyniósł 87,3%/65,4%/47,8% wśród pacjentów, którzy nadal otrzymywali filgotynib z lub bez MTX (N=228/739). Odsetki pacjentów z niską aktywnością choroby wg DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ oraz z remisją kliniczną wg DAS28 (CRP) $< 2,6$ wyniosły 75,5% oraz 62,8% w tygodniu 396 wśród pacjentów, którzy nadal otrzymywali filgotynib z lub bez MTX (N=196/739).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania filgotynibu podawanego raz na dobę oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu łączonym fazy IIb/III (SELECTION) z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapaleniem jelita grubego (wynik od 6 do 12 zgodnie z kryteriami Mayo Clinic, podwynik badania endoskopowego ≥ 2, podwynik krwawienia z odbytu ≥ 1, podwynik częstości oddawania stolca ≥ 1 oraz podwynik ogólnej oceny według lekarza ≥ 2). Badanie SELECTION składało się z dwóch badań dotyczących leczenia indukującego (UC-1 oraz UC-2), po których przeprowadzono badanie dotyczące leczenia podtrzymującego (UC-3). Ogółem, leczenie w ramach tych badań trwało 58 tygodni. Pacjenci mogli stosować jednocześnie stałe dawki leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w tym aminosalicylany podawane doustnie, kortykosteroidy podawane doustnie (dawka równoważna prednizonowi do maksymalnie 30 mg/dobę) oraz immunomodulatory (azatiopryna, 6-MP lub metotreksat).
Badanie UC-1 było 11-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia indukującego z udziałem 659 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami biologicznymi i którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wystąpiła nietolerancja na leczenie kortykosteroidami lub immunomodulatorami. Pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę (N = 245), filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę (N = 277) lub placebo (N = 137). W punkcie wyjściowym 56% pacjentów uzyskało podwynik badania endoskopowego równy 3, 24% otrzymywało wyłącznie kortykosteroidy podawane doustnie, 23% wyłącznie immunomodulatory, 7% kortykosteroidy oraz immunomodulatory, a 47% nie otrzymywało ani kortykosteroidów ani immunomodulatorów.

Badanie UC-2 było 11-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia indukującego z udziałem 689 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wcześniej byli leczeni lekami biologicznymi i którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wstąpiła nietolerancja na bloker czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*, TNF) lub wedolizumab. Pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę (N = 262), filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę (N = 285) lub placebo (N = 142).
W punkcie wyjściowym, 78% pacjentów uzyskała podwynik badania endoskopowego równy 3, u 85% pacjentów odnotowano przynajmniej 1 niepowodzenie wcześniejszego leczenia blokerem TNF, u 52% pacjentów odnotowano niepowodzenie leczenia wedolizumabem, a u 43% pacjentów odnotowano przynajmniej 1 niepowodzenie wcześniejszego leczenia blokerem TNF i wedolizumabem; 36% otrzymywało wyłącznie kortykosteroidy podawane doustnie, 13% wyłącznie immunomodulatory, 10% kortykosteroidy oraz immunomodulatory, a 41% nie otrzymywało ani kortykosteroidów ani immunomodulatorów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach UC-1 oraz UC-2 był odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w tygodniu 10. Remisja kliniczna została zdefiniowana jako podwynik badania endoskopowego zgodnie z MCS wynoszący 0 lub 1 (podwynik badania endoskopowego wynoszący 0 zdefiniowano jako prawidłowy lub nieaktywną postać choroby, a podwynik wynoszący 1 zdefiniowano jako obecność rumienia, zatarty rysunek naczyniowy oraz brak kruchości), podwynik dotyczący krwawienia z odbytnicy wynoszący 0 (brak krwawienia z odbytnicy) oraz przynajmniej jednopunktowy spadek w podwyniku częstości oddawania stolca w stosunku do punktu wyjściowego w celu uzyskania wyniku równego 0 lub 1. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały remisję wg MCS, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 10.

Badanie UC-3 było 47-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia podtrzymującego z udziałem 558 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną lub remisję w tygodniu 10. w związku z przyjmowaniem filgotynibu w badaniu UC-1 (N = 320) lub UC-2 (N = 238). Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako spadek MCS ≥ 3 punktów lub ≥ 30% względem punktu wyjściowego, przy towarzyszącym spadku w podwyniku dotyczącym krwawienia z odbytnicy ≥ 1 lub bezwzględnym podwyniku dotyczącym krwawienia z odbytnicy wynoszącym 0 lub 1. Pacjenci zostali ponownie zrandomizowani w tygodniu 11. w celu otrzymywania dawki indukującej filgotynibu lub placebo do tygodnia 58. Podobnie jak w badaniach UC-1 oraz UC-2, pacjenci mogli stosować stałe dawki podawanych doustnie aminosalicylanów

lub immunomodulatorów; jednakże 3 tygodnie po włączeniu pacjentów do tego badania konieczne było stopniowe zmniejszanie u nich dawek kortykosteroidów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w tygodniu 58. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały remisję wg MCS, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 58.

Wyniki kliniczne

W ramach badań UC-1 oraz UC-2 u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (tabela 6). U znacznie większego odsetka pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi (UC-1), otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (tabela 6).

Skuteczność w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 100 mg w porównaniu do grupy otrzymującej placebo nie była istotna statystycznie w tygodniu 10. ani w badaniu UC-1, ani w UC-2.

Tabela 6: Odsetek pacjentów spełniających punkty końcowe dotyczące skuteczności w tygodniu 10. w badaniach dotyczących leczenia indukującego UC-1 oraz UC-2

	UC-1 Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi N = 659			**UC-2 Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi[a] N = 689**		
Punkt końcowy n (%)	**FIL 200 mg N = 245**	**Placebo N = 137**	**Różnice w leczeniu oraz 95% CI**	**FIL 200 mg N = 262**	**Placebo N = 142**	**Różnice w leczeniu oraz 95% CI**
Remisja kliniczna[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
Niepowodzenie leczenia TNF oraz wedolizumabem[c]	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Remisja wg MCS[d]	60 (24,5%)	17 (12,4%)	12,1% (3,8%; 20,4%) p = 0,0053	25 (9,5%)	6 (4,2%)	5,3% (−0,1%; 10,7%)
Remisja w badaniu endoskopowym[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%)
Remisja w badaniu histologicznym[f]	86 (35,1%)	22 (16,1%)	19,0% (9,9%; 28,2%) p < 0,0001	52 (19,8%)	12 (8,5%)	11,4% (4,2%, 18,6%)

CI: przedział ufności, FIL: filgotynib; MCS: wynik wg Mayo Clinic.

a. Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi = pacjenci, którzy wcześniej wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wystąpiła nietolerancja na bloker TNF lub wedolizumab.

b. Pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna została zdefiniowana jako podwynik badania endoskopowego zgodnie z MCS wynoszący 0 lub 1 (podwynik badania endoskopowego równy 0 zdefiniowano jako prawidłowy lub nieaktywną postać choroby, a podwynik 1 zdefiniowano jako obecność rumienia, zatarty rysunek naczyniowy oraz brak kruchości), podwynik dotyczący krwawienia z odbytnicy wynoszący 0 (brak krwawienia z odbytnicy)

oraz przynajmniej jednopunktowy spadek w podwyniku częstości oddawania stolca w stosunku do punktu wyjściowego w celu uzyskania wyniku równego 0 lub 1.

c. Analiza podgrupy w oparciu o pacjentów, u których wystąpiło wcześniejsze niepowodzenie leczenia zarówno blokerem TNF oraz wedolizumabem.
d. Remisję wg MCS zdefiniowano jako MCS ≤ 2, przy braku indywidualnego podwyniku wynoszącego > 1.
e. Remisję w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako podwynik w badaniu endoskopowym wg MCS równy 0.
f. Remisję w badaniu histologicznym oceniano za pomocą indeksów histologicznych Geboesa oraz zdefiniowano jako stopień 0 równy ≤ 0.3, stopień 1 równy ≤ 1.1, stopień 2a równy ≤ 2A.3, stopień 2b równy 2B.0, stopień 3 równy 3.0, stopień 4 równy 4.0, oraz stopień 5 równy 5.0.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach UC-1 oraz UC-2 w tygodniu 10. wyniósł odpowiednio 66,5% i 53,1% u pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, a u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio 46,7% i 17,6%.

W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (UC-3) u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg lub 100 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 58. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną, przedstawiono w tabeli 7. U znacznie większego odsetka pacjentów, którzy otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 58. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Kluczowe drugorzędowe wyniki dotyczące skuteczności w przypadku leczenia filgotynibem w dawce 100 mg w porównaniu z placebo nie były istotne statystycznie w tygodniu 58.

Tabela 7: Odsetek pacjentów spełniających punkty końcowe dotyczące skuteczności w tygodniu 58. w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (UC-3)

Punkt końcowy n (%)	**Leczenie indukujące FIL 200 mg**		
	FIL 200 mg N = 199	**Placebo N = 98**	**Różnice w leczeniu oraz 95% CI**
Remisja kliniczna[a, b]	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%; 35,9%) p < 0,0001
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Remisja wg MCS[c]	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%; 35,0%) p < 0,0001
Trwała remisja kliniczna[d, b]	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%; 20,6%) p = 0,0024
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-

Punkt końcowy n (%)	Leczenie indukujące FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	**Placebo N = 98**	**Różnice w leczeniu oraz 95% CI**
Remisja bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy[e, b]	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20.8% (7,7%; 33,9%) p = 0,0055
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Remisja w badaniu endoskopowym[f]	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%; 17,1%) p = 0,0157
Remisja w badaniu histologicznym[g]	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24.9% (14,6%, 35,2%) p < 0,0001

CI: przedział ufności, FIL: filgotynib; MCS: wynik wg Mayo Clinic.

a. Pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna została zdefiniowana jako podwynik badania endoskopowego zgodnie z MCS wynoszący 0 lub 1 (podwynik badania endoskopowego równy 0 zdefiniowano jako prawidłową lub nieaktywną postać choroby, a podwynik 1 zdefiniowano jako obecność rumienia, zatarty rysunek naczyniowy oraz brak kruchości), podwynik dotyczący krwawienia z odbytnicy wynoszący 0 (brak krwawienia z odbytnicy) oraz przynajmniej jednopunktowy spadek w podwyniku częstości oddawania stolca w stosunku do punktu wyjściowego w celu uzyskania wyniku równego 0 lub 1.
b. Analiza podgrupy w oparciu o udział pacjentów w badaniu UC-1 (pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi) lub UC-2 (pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi; blokerem TNF i (lub) wedolizumabem).
c. Remisję wg MCS zdefiniowano jako MCS ≤ 2, przy braku indywidualnego podwyniku wynoszącego > 1.
d. Trwałą remisję kliniczną zdefiniowano jako remisję kliniczną zarówno w tygodniu 10., jak i tygodniu 58.
e. Remisja bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy zdefiniowano jako remisję kliniczną w tygodniu 58. u pacjentów, którzy otrzymywali kortykosteroidy w punkcie wyjściowym badania UC-3 i którzy nie otrzymywali kortykosteroidów przez przynajmniej 6 miesięcy przed tygodniem 58.
f. Remisję w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako podwynik w badaniu endoskopowym wg MCS równy 0.
g. Remisję w badaniu histologicznym oceniano za pomocą indeksów histologicznych Geboesa oraz zdefiniowano jako stopień 0 równy ≤ 0.3, stopień 1 równy ≤ 1.1, stopień 2a równy ≤ 2A.3, stopień 2b równy 2B.0, stopień 3 równy 3.0, stopień 4 równy 4.0, oraz stopień 5 równy 5.0.

Odpowiedź w badaniu endoskopowym

Odpowiedź w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako podwynik w badaniu endoskopowym równy 0 lub 1. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź w badaniu endoskopowym w badaniach UC-1 oraz UC-2 w tygodniu 10., wyniósł odpowiednio 33,9% i 17,2% u pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg oraz odpowiednio 20,4% i 7,7% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu UC-3, 40,7% pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg i 15,3% pacjentów otrzymujących placebo uzyskało odpowiedź w badaniu endoskopowym w tygodniu 58.

Wyniki dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL)

U pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg zaobserwowano wzrost (poprawę) w wyniku ogólnej oceny oraz w wynikach dotyczących wszystkich czterech domen oceny, przeprowadzonej według kwestionariusza Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ([IBDQ] objawów jelitowych,

czynności układowej, czynności emocjonalnej oraz społecznej) w tygodniu 10. w badaniu UC-1 i UC-2 oraz w tygodniu 58. w przypadku badania UC-3.

Długoterminowe badanie będące kontynuacją leczenia
Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej ani remisji w tygodniu 10. w badaniach UC-1 i UC-2, mogli zdecydować się na udział w długoterminowym badaniu będącym kontynuacją leczenia (ang. *long-term extension*, LTE) SELECTION LTE prowadzonym metodą otwartej próby, w którym filgotynib był podawany w dawce 200 mg. Po 12. tygodniach dodatkowego leczenia filgotynibem w dawce 200 mg w badaniu SELECTION LTE odsetek pacjentów z badań UC-1 oraz UC-2, u których uzyskano częściową remisję zgodnie z MCS, wyniósł odpowiednio 17,1% (12/70) oraz 16,7% (15/90), a częściową odpowiedź według MCS uzyskano u odpowiednio 65,7% (46/70) oraz 62,2% (56/90) pacjentów. Częściową remisję według MCS zdefiniowano jako częściowy MCS ≤ 1, a częściową odpowiedź MCS zdefiniowano jako zmniejszenie ≥ 2 częściowego MCS oraz przynajmniej 30% zmniejszenie w stosunku do wyniku uzyskanego w punkcie wyjściowym badania dotyczącego leczenia indukującego, przy towarzyszącym spadku wynoszącym ≥ 1 w podwyniku dotyczącym krwawień z odbytnicy lub bezwzględny wynik dotyczący krwawień z odbytnicy wynoszący 0 lub 1.

Osiowe zapalenie stawów kręgosłupa (r-axSpA i nr-axSpA)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w dawce 200 mg raz na dobę oceniano u 495 dorosłych pacjentów z czynną postacią osiowego zapalenia stawów kręgosłupa (axSpA) w ramach programu OLINGUITO (badanie III fazy). Program ten obejmował dwa wieloośrodkowe badania z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i układem grup równoległych: badanie A z udziałem 258 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK; znanym również jako postać radiograficzna axSpA [r-axSpA]) oraz badanie B z udziałem 237 pacjentów z postacią nieradiograficzną osiowego zapalenia stawów kręgosłupa (nr-axSpA).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę lub placebo przez okres do 16. tygodnia (faza leczenia metodą podwójnie ślepej próby); randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem stratyfikacji według stężenia białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP) – ≤5 mg/l lub >5 mg/l – w momencie kwalifikacji do badania oraz wcześniejszego stosowania leków biologicznych modyfikujących przebieg choroby (bDMARD). Po fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby następowała faza leczenia otwartego (ang. *open-label*), w której pacjenci w wieku poniżej 65 lat, bez czynników ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i (lub) nowotworów złośliwych, otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę do 52. tygodnia, natomiast pacjenci w wieku 65 lat lub starsi i (lub) z czynnikami ryzyka VTE, MACE i (lub) nowotworów złośliwych otrzymywali najmniejszą skuteczną dawkę leku (filgotynib 100 mg lub 200 mg raz na dobę) do 104. tygodnia.

W badaniu A oceniano 258 pacjentów z czynną postacią ZZSK (r-axSpA), potwierdzoną udokumentowanym wynikiem badania radiologicznego (RTG) spełniającym zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK. U pacjentów tych rozpoznano axSpA zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ASAS, a choroba była czynna, co definiowano jako wynik w skali BASDAI ≥4 oraz wynik w zakresie bólu kręgosłupa ≥4 w 10-stopniowej numerycznej skali oceny (NRS) na podstawie pytania nr 2 kwestionariusza BASDAI (wskaźnik aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Wymagano, aby pacjenci mieli w wywiadzie udokumentowaną niewystarczającą odpowiedź na leczenie dwoma różnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub nietolerancję NLPZ. Na początku badania pacjenci wykazywali objawy ZZSK średnio przez 15,8 roku (mediana: 13,8 roku), a 36,0% z nich było wcześniej leczonych maksymalnie dwoma lekami bDMARD.

W badaniu B oceniano 237 pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA, spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS, u których nie stwierdzono zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych odpowiadających zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK. U pacjentów występowały również obiektywne oznaki stanu zapalnego, potwierdzone podwyższonym stężeniem hsCRP i (lub) obrazem zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu metodą rezonansu

magnetycznego (MRI), a także stwierdzono u nich w wywiadzie brak wystarczającej odpowiedzi na dwa różne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub nietolerancję NLPZ. Na początku badania pacjenci wykazywali objawy nr-axSpA średnio przez 11,6 roku (mediana: 9,7 roku), a 30,8% z nich było wcześniej leczonych maksymalnie dwoma lekami bDMARD.

Odpowiedź kliniczna
Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach zdefiniowano jako odsetek dorosłych pacjentów, u których w 16. tygodniu uzyskano poprawę o 40% według kryteriów ASAS (wskaźnik ASAS40 obejmujący ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta, całkowitą ocenę bólu pleców, stan zapalny oraz ocenę czynnościową); analizę przeprowadzono poprzez porównanie różnicy w tych odsetkach pomiędzy grupami leczonymi.

W badaniu A (r-axSpA) i badaniu B (nr-axSpA) w 16. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg uzyskał odpowiedź ASAS40 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 8). W obu badaniach (A i B) w przypadku stosowania filgotynibu w dawce 200 mg obserwowano różnicę liczbową w odsetku odpowiedzi ASAS40 w porównaniu z placebo, widoczną już od 1. tygodnia i utrzymującą się we wszystkich kolejnych punktach czasowych aż do 16. tygodnia.

Skuteczność filgotynibu wydawała się spójna w obu populacjach pacjentów z axSpA, w większości ocenianych podgrup; ocenę tę jednak utrudnia niewielka liczba pacjentów w niektórych podgrupach.

Skuteczność utrzymywała się przez 52 tygodnie, co potwierdzono na podstawie punktów końcowych przedstawionych w tabeli 8.

Tabela 8: Odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu u pacjentów z r-axSpA (badanie A) i nr-axSpA (badanie B) (OLINGUITO)

Punkty końcowe	**Badanie A (r-axSpA) N=258**		**Badanie B (nr-axSpA) N=237**	
	FIL 200 mg N=129	**Placebo N=129**	**FIL 200 mg N=119**	**Placebo N=118**
Objawy przedmiotowe i podmiotowe				
ASAS40				
Odpowiedź w 16. tygodniu, n (%)	51 (39,5)	27 (20,9)	41 (34,5)	21 (17,8)
(95% CI) [a]	(31,0; 48,5)	(14,3; 29,0)	(26,0; 43,7)	(11,4; 25,9)
Różnica w 16. tygodniu (95% CI) [a]	18,6 (7,6; 29,6) *	-	16,7 (5,7; 27,6) *	-
Aktywność choroby				
ASDAS CRP				
Średnia wartość wyjściowa (SD)	3,63 (0,85)	3,49 (0,74)	3,58 (0,79)	3,40 (0,80)
Zmiana od punktu wyjściowego w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-1,34 (-1,51; -1,16)	-0,63 (-0,80; -0,45)	-1,32 (-1,49; -1,16)	-0,69 (-0,86; -0,52)
Różnica w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-0,71 (-0,94; -0,48) *	-	-0,63 (-0,86; -0,41) *	-

Ocena numeryczna za pomocą badania MRI stawów krzyżowo-biodrowych (SIJ) metodą SPARCC				
Średnia wartość wyjściowa (SD)	4,63 (8,23)	4,23 (7,82)	5,28 (8,81)	5,61 (9,14)
Zmiana od punktu wyjściowego w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-2,69 (-3,60; -1,77)	-0,62 (-1,53; 0,28)	-1,88 (-3,00; -0,77)	1,39(0,26; 2,51)
Różnica w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-2,06 (-3,23; -0,90) [*]	-	-3,27 (-4,67; -1,87) [*]	-
Funkcjonowanie fizyczne				
BASFI				
Średnia wartość wyjściowa (SD)	5,93 (1,95)	5,68 (2,12)	5,77 (2,08)	5,59 (1,88)
Zmiana od punktu wyjściowego w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-1,89 (-2,23; -1,55)	-1,06 (-1,40; -0,72)	-1,78 (-2,18; -1,38)	-1,25 (-1,65; -0,84)
Różnica w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-0,83 (-1,29; -0,37) [*]	-	[**]	-
Wyniki związane ze zdrowiem				
ASQoL				
Średnia wartość wyjściowa (SD)	11,22 (4,37)	11,01 (4,52)	12,08 (4,06)	11,54 (4,06)
Zmiana od punktu wyjściowego w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-4,12 (-4,81; -3,42)	-2,82 (-3,51; -2,12)	-4,44 (-5,34; -3,54)	-3,69 (-4,61; -2,76)
Różnica w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-1,30 (-2,24; -0,35) [*]	-	[**]	-
Mobilność kręgosłupa				
BASMI				
Średnia wartość wyjściowa (SD)	3,76 (1,55)	3,49 (1,60)	3,08 (1,29)	2,98 (1,32)
Zmiana od punktu wyjściowego w 16. tygodniu (95% CI) [b]	-0,41 (-0,56; -0,26)	-0,21(-0,36; -0,07)	-0,35 (-0,51; -0,19) [**]	-0,11 (-0,27; 0,06)
Różnica w 16. tygodniu (95% CI) [b]	[**]	-	[**]	-

ANCOVA: analiza kowariancji; ASAS40: poprawa o 40% według kryteriów oceny międzynarodowego towarzystwa ds. badań nad spondyloartropatiami (ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*); $ASDAS_{CRP}$: wskaźnik aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) uwzględniający białko C-reaktywne (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with-C-reactive protein*); MRI: obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; SIJ: staw krzyżowo-biodrowy (ang. *sacroiliac joint*); SPARCC: kanadyjskie konsorcjum ds. badań nad spondyloartropatiami (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*); BASFI: kwestionariusz oceny osłabienia sprawności fizycznej u pacjentów z ZZSK (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*); ASQoL: kwestionariusz oceny jakości życia w ZZSK (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*); BASMI: skala numeryczna oceny osłabienia sprawności fizycznej u pacjentów z ZZSK (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*); CI: przedział ufności; CMH: test Cochrana-Mantela-Haenszela; FIL: filgotinib; IP: badany produkt leczniczy (ang. *investigational product*); NRI: imputacja metodą braku odpowiedzi (ang. *non-responder imputation*); LS: metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares*); MAR: dane

brakujące losowo (ang. *missing at random*); MMRM: model mieszany dla pomiarów powtarzanych (ang. *mixed model for repeated measures*).

* Poprawa istotna statystycznie w porównaniu z placebo w 16. tygodniu zgodnie z wcześniej określoną procedurą testowania z uwzględnieniem korekty za wielokrotne porównania.

** Brak istotnej statystycznie poprawy w porównaniu z placebo w 16. tygodniu zgodnie z wcześniej określoną procedurą testowania z uwzględnieniem korekty za wielokrotne porównania.

a Pierwszorzędowy punkt końcowy ASAS40 analizowano za pomocą testu CMH stratyfikowanego według czynników randomizacji. Zdarzenia występujące w trakcie badania uwzględniono przy użyciu strategii złożonej: pacjentów, którzy trwale przerwali stosowanie badanego produktu leczniczego lub otrzymali leczenie ratunkowe przed 16. tygodniem, uznano za osoby nieodpowiadające na leczenie; w przypadku brakujących danych zastosowano imputację metodą NRI.

b Średnie zmiany względem wartości wyjściowej, liczone metodą najmniejszych kwadratów (LS) szacowano za pomocą modelu MMRM, uwzględniając jako zmienne towarzyszące wartość wyjściową, leczenie, wizytę, interakcję leczenie-wizyta oraz czynniki stratyfikacji; dla brakujących danych przyjęto założenie MAR. W przypadku wyniku badania MRI stawów krzyżowo-biodrowych metodą SPARCC średnie LS wyznaczono na podstawie modelu ANCOVA. W analizie uwzględniono wszystkie zebrane dane, niezależnie od przerwania leczenia czy zastosowania leczenia ratunkowego (strategia zgodna z zasadą leczenia [ang. *treatment-policy strategy*]).

Zmniejszenie stanu zapalnego

W obu populacjach filgotynib wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stanu zapalnego, ocenianego za pomocą badania MRI stawów krzyżowo-biodrowych metodą SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* [kanadyjskie konsorcjum ds. badań nad spondyloartropatiami]), w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (tabela 8).

Funkcjonowanie fizyczne i inne wyniki związane ze zdrowiem

W 16. tygodniu filgotynib znacząco poprawiał funkcjonowanie fizyczne w porównaniu z placebo, oceniane za pomocą kwestionariusza BASFI tylko u pacjentów z r-axSpA (badanie A) (tabela 8).

Odnotowano również poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonej za pomocą kwestionariusza ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*). Różnice istotne statystycznie w porównaniu z placebo stwierdzono jedynie u pacjentów z postacią radiograficzną osiowego zapalenia stawów kręgosłupa (r-axSpA; badanie A), natomiast u pacjentów z postacią nieradiograficzną (nr-axSpA; badanie B) (tabela 8).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań filgotynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego idiopatycznego zapalenia stawów (w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów) oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym filgotynib był szybko wchłaniany, a jego średnie szczytowe stężenie w osoczu obserwowano po 2 do 3 godzinach od podania dawki po podaniu wielokrotnym; średnie szczytowe stężenia w osoczu jego pierwszorzędowego metabolitu, GS-829845, obserwowano po 5 godzinach od podania dawki po podaniu wielokrotnym. Ekspozycja na filgotynib oraz GS-829845 (AUC) i C_{max} były podobne u zdrowych osób dorosłych i pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa. Potwierdziła to również populacyjna analiza farmakokinetyczna. Ekspozycja na filgotynib oraz GS-829845 (AUC)

i C_{max} były proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym. Stężenia filgotynibu w stanie stacjonarnym są osiągane w ciągu 2 – 3 dni z minimalną kumulacją po podawaniu raz na dobę. Stężenia GS-829845 w stanie stacjonarnym są osiągane w ciągu 4 dni z około 2-krotną kumulacją po podaniu filgotynibu raz na dobę.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji, gdy filgotynib podawano wraz z posiłkiem o wysokiej lub niskiej zawartości tłuszczu w porównaniu z podawaniem na czczo. Filgotynib można podawać z pożywieniem lub bez pożywienia.

Ekspozycje na filgotynib oraz GS-829845 w stanie stacjonarnym podano w tabeli 9.

Tabela 9: Parametry farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnym filgotynibu oraz GS-829845 po podaniu doustnym filgotynibu w dawce 200 mg, z pożywieniem lub bez pożywienia w populacji pacjentów

	Reumatoidalne zapalenie stawów[a]		**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego[b]**		**r-axSpA[h]**		**nr-axSpA[h]**	
Parametr Średnia (%CV)	**Filgotynib[c]**	**GS-829845[d]**	**Filgotynib**	**GS-829845**	**Filgotynib**	**GS-829845**	**Filgotynib**	**GS-829845**
C_{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3)[e]	4,02 (30,5)[e]	1,51[i] (36,5)	3,35[i] (51,8)	1,87[k] (40,2)	3,61[k] (26,0)
AUC_{tau} (µg•h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1)[f]	72,1 (33,9)[g]	4,58[i] (38,3)	53,4[j] (27,9)	6,14[k] (91,3)	66,6[l] (18,2)

CV: współczynnik zmienności.

a Na podstawie intensywnych analiz farmakokinetycznych badań FINCH 1, FINCH 2 oraz FINCH 3 u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę.

b Na podstawie intensywnej analizy PK badania SELECTION u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

h Na podstawie szczegółowych analiz farmakokinetycznych (PK) z badania OLINGUITO, obejmującego pacjentów z osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa, otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę.

i N = 16

j N = 15

k N = 17

l N = 14

Dystrybucja

Wiązanie filgotynibu oraz GS-829845 z białkami osocza ludzkiego jest małe (odpowiednio 55–59% oraz 39–44% wiązania). Stosunek krwi do osocza w przypadku filgotynibu wyniósł od 0,85 do 1,1, wskazując na brak preferencyjnej dystrybucji filgotynibu oraz GS-829845 do komórek krwi. Filgotynib oraz GS-829845 są substratami transportera P-gp.

Metabolizm

Filgotynib jest w znacznym stopniu metabolizowany, tj. około odpowiednio 9,4% oraz 4,5% dawki podawanej doustnie jest odzyskiwane jako niezmieniony filgotynib z moczem oraz z kałem.

Filgotynib jest głównie metabolizowany przez CES2, oraz w mniejszym stopniu przez CES1. Zarówno CES2, jak i CES1 tworzą GS-829845, czynny krążący metabolit, który jest ok. 10-krotnie słabszy niż związek macierzysty. W klinicznych badaniach farmakologicznych filgotynib oraz GS-829845 były odpowiedzialne za większość radioaktywności krążącej w osoczu (odpowiednio 2,9% i 92%). Nie zidentyfikowano innych głównych metabolitów.

Ponieważ zarówno filgotynib, jak i GS-829845 mają wpływ na skuteczność, ich ekspozycje połączono w jeden pojedynczy parametr AUC_{eff}. AUC_{eff} to suma AUC filgotynibu oraz GS-829845, skorygowana o ich odpowiednią masę molekularną oraz potencjały.

Eliminacja

Około 87% podanej dawki było wydalane z moczem jako filgotynib i jego metabolity, natomiast około 15% dawki było wydalane z kałem. GS-829845 stanowił odpowiednio około 54% oraz 8,9% dawki odzyskiwanej z moczem oraz kałem. Średni okres półtrwania filgotynibu oraz GS-829845 w fazie końcowej wynosił odpowiednio około 7 i 19 godzin.

Inne szczególne grupy pacjentów

Masa ciała, płeć, rasa oraz wiek
Masa ciała, płeć, rasa oraz wiek nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę (AUC) filgotynibu ani GS-829845.

Osoby w podeszłym wieku
Nie stwierdzono kliniczne znamiennych różnic w średniej ekspozycji filgotynibu ani GS-829845 (AUC i C_{max}) pomiędzy starszymi pacjentami w wieku ≥ 65 lat a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek
Farmakokinetyka filgotynibu oraz GS-829845 pozostawała niezmieniona u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCl od 60 do < 90 ml/min). Zwiększenie ekspozycji (AUC) filgotynibu oraz GS-829845 i połączonego AUC_{eff} (≤ 2-krotnie) obserwowano u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCl od 30 do < 60 ml/min). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCl od 15 do < 30 ml/min) ekspozycja filgotynibu (AUC) zwiększyła się 2,2-krotnie, natomiast ekspozycja GS-829845 uległa znacznemu, 3,5-krotnemu wzrostowi, prowadząc do 3-krotnego wzrostu AUC_{eff}. Farmakokinetyka filgotynibu nie była badana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji (AUC) filgotynibu ani GS-829845, pojedynczo lub w ich połączonej ekspozycji (AUC_{eff}), u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Farmakokinetyka filgotynibu nie była badana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Wpływ filgotynibu na inne produkty lecznicze

Potencjalne interakcje filgotynibu z równocześnie podawanymi produktami leczniczymi wymieniono w tabeli 10 poniżej (wzrost oznaczono jako „↑”, spadek jako „↓”, natomiast brak zmiany jako „↔”; granice braku działania to 70–143%, o ile nie określono inaczej).

Tabela 10: Badania dotyczące interakcji filgotynibu z innymi lekami[1]

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/Możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z filgotynibem
LEKI PRZECIWZAPALNE		
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)[2] (Indukcja P-gp)	Filgotynib: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C_{max}: ↓ 19% AUC_{eff} 6: ↓ 33%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol (200 mg dawka pojedyncza)[3] (Hamowanie P-gp)	Filgotynib: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C_{max}: ↔ AUC_{eff}: ↑ 21%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE WYDZIELANIE SOKU ŻOŁĄDKOWEGO		
Famotydyna (40 mg dwa razy na dobę)[2] (Zwiększa pH w żołądku)	Filgotynib: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-829845: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
Omeprazol (40 mg raz na dobę)[2] (Zwiększa pH w żołądku)	Filgotynib: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Atorwastatyna (40 mg dawka pojedyncza)[4] (Hamowanie CYP3A4/ OATP/BCRP)	Atorwastatyna: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 18% 2-hydroksy-atorwastatyna: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
Prawastatyna (40 mg dawka pojedyncza)[4] (Hamowanie OATP)	Prawastatyna: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/Możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z filgotynibem
Rosuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)[4] (Hamowanie OATP oraz BCRP)	Rosuwastatyna: AUC: ↑ 42% C_{max}: ↑ 68%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
DOUSTNE LEKI PRZECIWCURZYCOWE		
Metformina (850 mg dawka pojedyncza)[4] (Hamowanie OCT2, MATE1 oraz MATE-2K)	Metformina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
DOUSTNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol (0,03 mg pojedyncza dawka)/Lewonorgestrel (0,15 mg pojedyncza dawka)[4]	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Lewonorgestrel: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.
LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE		
Midazolam (2 mg dawka pojedyncza)[4,5] (Inhibicja CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania.

GS-829845: główny metabolit filgotynibu.

1 Wszystkie badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników.
2 Badanie przeprowadzone z zastosowaniem filgotynibu 200 mg w pojedynczej dawce
3 Badanie przeprowadzone z zastosowaniem filgotynibu 100 mg w pojedynczej dawce
4 Badanie przeprowadzone z zastosowaniem filgotynibu 200 mg raz na dobę.
5 Granice biorównoważności dla midazolamu oraz 1'OH–midazolamu to 80–125%.
6 Ponieważ że zarówno filgotynib, jak i GS-829845 mają wpływ na skuteczność, ich ekspozycje połączono w jeden pojedynczy parametr, AUC_{eff}. AUC_{eff} to połączony AUC filgotynibu oraz GS-829845, skorygowany o ich odpowiednią masę molekularną oraz potencjały.

Potencjalny wpływ filgotynibu na inne produkty lecznicze
Dane z badań *in vitro* wskazują, że filgotynib oraz GS-829845 nie hamują aktywności: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 oraz UGT2B7 w istotnych klinicznie stężeniach. Nie jest znany potencjał filgotynibu do indukowania, *in vivo,* metabolizmu konstytutywnego receptora androstanu (ang. *Constitutive Androstane Receptor*, CAR) CYP2B6. W oparciu o dane z badań *in vitro* nie można wyciągnąć żadnych wniosków co do możliwości hamowania lub indukowania CYP1A2 przez filgotynib. Dane *in vivo* wskazują na brak hamowania i indukcji metabolizmu z udziałem CYP3A4.

Badania *in vitro* wskazują, że filgotynib i GS-829845 nie są inhibitorami P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ani OAT4 w istotnych klinicznie stężeniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie rakotwórcze filgotynibu oceniano w 6-miesięcznym badaniu rasH2 na myszach transgenicznych oraz 2-letnim badaniu na szczurach. Filgotynib był rakotwórczy u myszy w maksymalnej dawce 150 mg/kg/dobę, co powodowało ekspozycję stanowiącą około. 25- i 12-krotność ekspozycji u ludzi w odpowiednio w dawkach 100 mg i 200 mg raz na dobę. W 2-letnim badaniu na szczurach leczenie filgotynibem powodowało zwiększenie częstości występowania oraz zmniejszenie utajenia łagodnych guzów z komórek Leydiga przy najwyższej dawce wynoszącej 45 mg/kg/dobę (ekspozycje stanowiące około 4,2-krotności ekspozycji u ludzi przy dawce 200 mg podawanej raz na dobę); kliniczne znaczenie tego ustalenia jest małe.

Filgotynib nie wykazał działania mutagennego ani klastogennego w badaniach *in vitro* mutacji powrotnych w komórkach bakterii, w badaniach *in vitro* aberracji chromosomowych ani w badaniach *in vitro* mikrojąderek u szczurów.

U szczurów przy ekspozycji 21- do 28-krotnie większej od ekspozycji klinicznej po dawce 200 g filgotynibu i marginesie ekspozycji przy najwyższych poziomach bez obserwowanego działania szkodliwego (ang. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) wynoszącym od 3,5- do 8-krotności obserwowano działania niepożądane w postaci zwyrodnienia/martwicy ameloblastów siekaczy. Znaczenie tej obserwacji dotyczącej zębów dla ludzi uważa się za niewielkie, bowiem w przeciwieństwie do dorosłych ludzi, ameloblasty u szczurów są obecne także w wieku dorosłym, podtrzymując wzrost siekaczy trwający całe życie.

W badaniach na szczurach i psach, którym podawano filgotynib, obserwowano zaburzenia spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe (jądra oraz najądrza). W NOAEL u psów (najbardziej wrażliwy gatunek) margines ekspozycji wynosi 2,7-krotność u ludzi dla dawki 200 mg raz na dobę. Nasilenie działania histologicznego było zależne od dawki. Wpływ na spermatogenezę oraz działanie histopatologiczne nie było całkowicie odwracalne przy marginesie ekspozycji wynoszącym około od 7- do 9-krotności ekspozycji u ludzi dla dawki 200 mg raz na dobę.

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu u szczurów i królików wykazano śmiertelność płodów oraz działanie teratogenne przy ekspozycjach porównywalnych do filgotynibu podawanego ludziom w dawce 200 mg raz na dobę. Wady i (lub) warianty rozwojowe narządów wewnętrznych i układu kostnego obserwowano przy wszystkich wielkościach dawki filgotynibu.

Filgotynib podawano ciężarnym samicom szczurów w dawkach 25, 50 oraz 100 mg/kg/dobę. Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania wodogłowia wewnętrznego, poszerzonych moczowodów oraz wielu anomalii w obrębie kręgów obserwowano przy wszystkich wielkościach dawki. W dawce 100 mg/kg/dobę zaobserwowano zwiększoną liczbę wczesnych oraz późnych resorpcji przy zmniejszonej liczbie płodów zdolnych do życia. Dodatkowo masy ciała płodów były zmniejszone.

U królików filgotynib w dawce 60 mg/kg/dobę powodował wady rozwojowe narządów wewnętrznych, głównie płuc oraz układu sercowo-naczyniowego. Filgotynib w dawce 25 i 60 mg/kg/dobę powodował wady rozwojowe układu kostnego, obejmujące kręgosłup, w tym głównie kręgi, żebra i mostek. Złączenie segmentów mostka wystąpiło również po dawce filgotynibu wynoszącej 10 mg/kg/dobę. Po dawce 60 mg/kg/dobę stwierdzono opóźnione kostnienie szkieletu.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój pre-/postnatalny u szczurów w badaniach rozwojowych pre- i postnatalnych filgotynibu oraz GS-829845. Filgotynib oraz GS-829845 były wykrywane u karmionych młodych szczurów po podawaniu filgotynibu w dawkach 2, 5 oraz 15 mg/kg/dobę samicom szczurów w okresie laktacji począwszy od 6. dnia ciąży aż do 10 dni po porodzie na poziomach, prawdopodobnie z powodu obecności filgotynibu w mleku. W najwyższych badanych dawkach matczyna ekspozycja układowa (AUC) na filgotynib u szczurów

wyniosła około 2-krotność ekspozycji u ludzi przy dawce 200 mg raz na dobę; ekspozycje u karmionych młodych były mniejsze o 6% w porównaniu z ekspozycją matczyną w 10. dniu po porodzie. Ze względu na niską ekspozycję u zwierząt badanie rozwojowe pre-/postnatalne uznano za nierozstrzygające.

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że filgotynib może stanowić zagrożenie dla organizmów żyjących w osadach dennych i charakteryzuje się potencjałem do bardzo dużej trwałości w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia wstępnie żelatynizowana
Krzemionka koloidalna
Kwas fumarowy
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki wykonane z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z nakrętką z polipropylenu (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, pokrytą zgrzewaną indukcyjnie folią aluminiową. W każdej butelce znajduje się pojemnik lub saszetka zawierająca osuszający żel krzemionkowy.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: zewnętrzne pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanymi oraz zewnętrzne pudełka tekturowe zawierające 90 (3 butelki po 30 tabletek) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy może stwarzać potencjalne zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jyseleca 100 mg tabletki powlekane

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

Jyseleca 200 mg tabletki powlekane

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 września 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports*, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Jyseleca w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem regulacyjnym, treść oraz format programu edukacyjnego, w tym środków komunikacji, sposobów dystrybucji oraz innych aspektów programu.

Program ma na celu zwiększenie świadomości fachowego personelu medycznego (ang. *Healthcare Professionals*, HCP) oraz pacjentów na temat ryzyka związanego z ciężkimi oraz oportunistycznymi zakażeniami, wadami rozwojowymi płodu (ryzyko w przypadku ciąży), żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE) oraz wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE), nowotworów złośliwych, w tym raka skóry niebędącego czerniakiem (NMSC), oraz leczenia w związku z tymi zagrożeniami.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Jyseleca jest w obrocie, wszyscy HCP oraz pacjenci/opiekunowie, którym zostanie przepisany, wydany lub którzy będą stosowali produkt Jyseleca mają dostęp/otrzymali następujący pakiet materiałów edukacyjnych:

Materiały Edukacyjne HCP powinny zawierać:
- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla fachowego personelu medycznego
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (PAC)

Wytyczne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące najważniejsze elementy:
- Ogólne wprowadzenie mówiące, że wytyczne dla HCP zawierają ważne informacje, przydatne w trakcie rozmowy z pacjentami, którym przepisywany jest filgotynib. Wytyczne zawierają również informacje na temat kroków, które można podjąć w celu zmniejszenia ryzyka dla pacjenta w kontekście najważniejszych aspektów bezpieczeństwa stosowania filgotynibu.
- Sformułowania dla HCP w celu informowania pacjentów o znaczeniu PAC.
- Ryzyko wystąpienia ciężkich i oportunistycznych zakażeń, w tym gruźlicy (TB) oraz półpaśca
  - informacje na temat ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia filgotynibem;
  - szczegółowe informacje na temat postępowania w przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia z zastosowaniem sugerowanych środków klinicznych, tj. określenie przeciwwskazań, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem, badania przesiewowe w kierunku TB, półpaśca, wirusowego zapalenia wątroby, oraz kroki do podjęcia w razie wystąpienia zakażenia;
  - informacje na temat unikania żywych, atenuowanych szczepionek bezpośrednio przed oraz podczas leczenia filgotynibem;
  - informacje na temat odpowiednich wytycznych dla pacjentów dotyczących uzyskania pilnej opieki medycznej w razie pojawienia się jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie.
- Ryzyko obumarcia zarodka i działania teratogennego
  - informacje na temat ryzyka wystąpienia działania teratogennego podczas leczenia filgotynibem;
  - szczegółowe informacje na temat kroków wymaganych w celu zminimalizowania ryzyka ekspozycji w ciąży u kobiet w wielu rozrodczym, biorąc pod uwagę, że: filgotynib jest przeciwwskazany w ciąży; kobiety w wieku rozrodczym należy zachęcać do stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej w trakcie leczenia oraz przez przynajmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem; należy poinformować pacjentki o konieczności niezwłocznego powiadomienia HCP w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia ciąży; HCPs powinni osobiście omówić z pacjentkami wszelkie obecne lub przyszłe plany dotyczące ciąży;
  - sformułowania informujące pacjentki karmiące lub planujące karmić piersią, że nie powinny stosować filgotynibu.
- Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)
  - wytyczne dotyczące stosowania filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka VTE;
  - Informacje na temat ryzyka wystąpienia VTE w trakcie leczenia filgotynibem;
  - szczegółowe informacje na temat postępowania w przypadku ryzyka wystąpienia VTE wraz z sugerowanymi środkami klinicznymi, tj. przerwanie leczenia filgotynibem w przypadku pojawienia się klinicznych objawów VTE, okresowa ponowna ocena ryzyka wystąpienia VTE u pacjentów.
- Sformułowania na temat wskazania oraz dawkowania w celu podkreślenia, u jakich pacjentów należy stosować filgotynib
- Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)
  - wytyczne dotyczące stosowania filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka MACE;
  - informacje na temat ryzyka wystąpienia MACE w trakcie leczenia filgotynibem;

- u pacjentów z wysokim ryzykiem MACE filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów, podając przykłady pacjentów, którzy mogą być w grupie wysokiego ryzyka;
- informacje na temat ryzyka wystąpienia zależnego od dawki zwiększenia parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości.

- Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych (w tym raka skóry niebędącego czerniakiem, NMSC)
  - u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nowotworów złośliwych filgotynib należy stosować wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia pacjentów, podając przykłady pacjentów, którzy mogą być w grupie wysokiego ryzyka;
  - przypomnienie o potrzebie wykonywania okresowych badań skóry u pacjentów.
- Przepisywanie pacjentom w podeszłym wieku (65 lat i starszym):
  - informacje na temat leczenia filgotynibem pacjentów w wieku 65 lat i starszych;
  - wytyczne dotyczące dawki filgotynibu do stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych;
  - stwierdzenia mające na celu podkreślenie ryzyka u tych pacjentów.
- Instrukcje dostępu do cyfrowych informacji dla HCP.
- Informacje na temat tego, gdzie zgłaszać zdarzenia niepożądane.

Pakiet informacji dla pacjenta powinien zawierać:
- Ulotkę dolaczona do opakowania
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (PAC)

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące najważniejsze informacje:
- Dane kontaktowe do osoby przepisującej filgotynib.
- Stwierdzenie, że pacjent powinien mieć PAC zawsze przy sobie, oraz zalecenie jej przedstawienia HCP opiekującemu się nim (tj. osoby nieprzepisujące filgotynibu, HCP na SOR itp.).
- Niezbędne informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego, aby pacjent był o nich poinformowany i mógł zwrócić się o pomoc lekarską.
- Niezbędne informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich i oportunistycznych zakażeń, w tym półpaśca, aby pacjent był o nich poinformowany i mógł zwrócić się o pomoc lekarską
  - informacje i wskazówki dla pacjentów oraz ich HCPs o ryzyku związanym ze szczepieniami żywymi szczepionkami w trakcie leczenia filgotynibem.
- Informacje na temat ciąży, metod antykoncepcji oraz karmienia piersią
  - wyraźną informację, że filgotynibu nie wolno stosować w ciąży;
  - wytyczne dla pacjentów dotyczące stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem;
  - informację, że filgotynibu nie należy stosować w okresie karmienia piersią;
- Informacje na temat monitorowania poziomu cholesterolu podczas leczenia.
- Ryzyko wystąpienia choroby serca:
  - opis objawów przedmiotowych lub podmiotowych choroby serca, o których pacjent musi wiedzieć, aby móc zwrócić się o pomoc medyczną do HCP;
- Przypomnienie o ryzyku wystąpienia raka skóry. W kontekście raka skóry – przypomnienie, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy nową narośl na skórze.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OZNAKOWANIE PUDEŁKA TEKTUROWEGO DLA TABLETEK POWLEKANYCH 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jyseleca 100 mg tabletki powlekane
filgotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg filgotynibu (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletki nie należy dzielić, kruszyć ani żuć.

Kod QR do uzupełnienia
www.jyseleca.eu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1480/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/20/1480/002 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jyseleca 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE BUTELKI DLA TABLETEK POWLEKANYCH 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jyseleca 100 mg tabletki powlekane
filgotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg filgotynibu (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1480/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/20/1480/002 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OZNAKOWANIE PUDEŁKA TEKTUROWEGO DLA TABLETEK POWLEKANYCH 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jyseleca 200 mg tabletki powlekane
filgotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg filgotynibu (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletki nie należy dzielić, kruszyć ani żuć.

Kod QR do uzupełnienia
www.jyseleca.eu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1480/003 30 tabletek powlekanych
EU/1/20/1480/004 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jyseleca 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE BUTELKI DLA TABLETEK POWLEKANYCH 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jyseleca 200 mg tabletki powlekane
filgotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg filgotynibu (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1480/003 30 tabletek powlekanych
EU/1/20/1480/004 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Jyseleca 100 mg tabletki powlekane
Jyseleca 200 mg tabletki powlekane
filgotynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jyseleca i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jyseleca
3. Jak przyjmować lek Jyseleca
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jyseleca
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Jyseleca i w jakim celu się go stosuje

Lek Jyseleca zawiera substancję czynną filgotynib. Lek Jyseleca należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinaz janusowych, które pomagają w zmniejszaniu stanu zapalnego.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Lek Jyseleca jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą zapalną stawów. Można go stosować, jeśli wcześniejsze terapie nie były wystarczająco skuteczne lub nie były tolerowane. Lek Jyseleca można stosować samodzielnie lub razem z innym lekiem przeciwreumatoidalnym, metotreksatem.

Lek Jyseleca zmniejsza stan zapalny w organizmie pacjenta. Pomaga on zmniejszać ból, sztywność i obrzęk stawów oraz zmęczenie, a także spowalniać proces uszkadzania kości i chrząstki w stawach. To działanie może ułatwić pacjentom wykonywanie codziennych czynności, a przez to poprawić ich jakość życia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Lek Jyseleca jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit. Można go stosować, jeśli pacjent nie reaguje odpowiednio lub nie toleruje wcześniejszej terapii. Pomaga zmniejszyć objawy przedmiotowe i podmiotowe wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz ograniczyć konieczność przyjmowania leków sterydowych.

Osiowe zapalenie stawów kręgosłupa, w tym postać nieradiograficzna osiowego zapalenia stawów kręgosłupa, oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Lek Jyseleca stosuje się w leczeniu dorosłych z chorobą zapalną obejmującą głównie kręgosłup, która powoduje stan zapalny stawów kręgosłupa i zwana jest osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa. Jeśli choroby tej nie widać na zdjęciach rentgenowskich, określa się ją mianem „nieradiograficznego osiowego zapalenia stawów kręgosłupa”; jeśli natomiast występuje u pacjentów, u których zmiany są widoczne na zdjęciach rentgenowskich, określa się ją mianem „zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” lub „radiograficznego osiowego zapalenia stawów kręgosłupa”.

W przypadku rozpoznania osiowego zapalenia stawów kręgosłupa pacjentowi podaje się początkowo inne leki. Jeśli odpowiedź na te leki jest niewystarczająca, stosuje się lek Jyseleca w celu złagodzenia objawów choroby, zmniejszenia stanu zapalnego oraz poprawy sprawności fizycznej. Lek Jyseleca może pomóc w zmniejszeniu bólu pleców i sztywności, co ułatwia wykonywanie codziennych czynności i poprawia jakość życia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jyseleca

Kiedy nie przyjmować leku Jyseleca:
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na filgotynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta występuje aktywna gruźlica (TB)**;
- **jeśli u pacjenta występuje aktywne ciężkie zakażenie** (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- **jeśli pacjentka jest w ciąży** lub przypuszcza, że może być w ciąży.

➔ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **nie wolno mu przyjmować leku Jyseleca i musi natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jyseleca **należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą**, jeśli:
- **u pacjenta występuje zakażenie** lub pacjent ma nawracające zakażenia. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta pojawią się takie objawy jak gorączka, rany, uczucie zwiększonego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy stomatologiczne, ponieważ mogą być one objawami zakażenia. Lek Jyseleca może zmniejszyć zdolność organizmu do zwalczania zakażeń oraz może on pogorszyć już istniejące zakażenie lub zwiększyć prawdopodobieństwo rozwinięcia się nowego zakażenia. Jeśli u pacjenta występuje cukrzyca lub jest w wieku 65 lat lub starszy, może u niego występować większe ryzyko zakażenia.
- **pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę (TB)** lub miał kontakt z osobą chorą na gruźlicę. Przed podaniem leku Jyseleca i w trakcie leczenia może być konieczne wykonanie badań w kierunku gruźlicy.
- **pacjent chorował na półpasiec (*Herpes Zoster*)**, ponieważ lek Jyseleca może przyczynić się do nawrotu choroby. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się bolesnej wysypki skórnej z pęcherzami w trakcie leczenia lekiem Jyseleca, ponieważ mogą to być objawy półpaśca.
- **pacjent kiedykolwiek chorował na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.**
- **u pacjenta występuje lub występował rak lub jeśli pacjent obecnie lub w przeszłości palił papierosy,** lekarz omówi z pacjentem, czy lek Jyseleca jest dla niego odpowiedni.
- **raka skóry niebędącego czerniakiem obserwowano u pacjentów przyjmujących lek Jyseleca.** Lekarz może zalecić wykonywanie regularnego badania skóry podczas przyjmowania leku Jyseleca. Jeśli pojawi się nowa zmiana skórna w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu lub istniejące zmiany zmienią wygląd, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **pacjent został ostatnio zaszczepiony** lub planuje szczepienie. Nie zaleca się niektórych typów szczepionek (żywych szczepionek) podczas stosowania leku Jyseleca. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jyseleca należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Mogą chcieć upewnić się, że pacjent ma wykonane aktualne szczepienia.
- **u pacjenta występują lub występowały choroby serca,** lekarz omówi z pacjentem, czy lek Jyseleca jest dla niego odpowiedni.
- **u pacjenta wcześniej występowały zakrzepy** w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) lub w płucach (zatorowość płucna) lub pacjent jest w grupie zwiększonego ryzyka ich wystąpienia (np. jeśli pacjent niedawno przeszedł poważny zabieg operacyjny, przyjmuje antykoncepcję hormonalną/hormonalną terapię zastępczą, jeśli u pacjenta lub u jego bliskich krewnych kiedykolwiek stwierdzono zaburzenia krzepnięcia krwi). Lekarz omówi z pacjentem, czy lek Jyseleca jest dla niego odpowiedni. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się

nagłej duszności lub trudności w oddychaniu, bólu w klatce piersiowej lub bólu w górnej części pleców, obrzęku nogi lub ramienia, bólu w nodze lub tkliwości lub zaczerwienienia lub odbarwienia nogi lub ręki, ponieważ mogą to być objawy zakrzepów żylnych.

Osoby w podeszłym wieku
Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażeń, zawału serca oraz niektórych rodzajów raka. Lekarz może podjąć decyzję, że lek Jyseleca nie jest odpowiedni dla pacjenta.

Dzieci i młodzież
Leku tego nie podawać dzieciom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Jyseleca a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza jeśli pacjent stosuje leki działające na układ odpornościowy (takie jak cyklosporyna lub takrolimus).
Należy także powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:
- leki stosowane w leczeniu niewydolności serca, choroby wieńcowej lub wysokiego ciśnienia krwi (takie jak diltiazem lub karwedilol);
- lek fenofibrat (stosowany w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu).

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

Ciąża
Leku Jyseleca nie stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie może przyjmować tego leku. Trzeba poradzić się lekarza.

Antykoncepcja
Pacjentka powinna zachować ostrożność, aby nie zajść w ciążę podczas stosowania leku Jyseleca. Stosować skuteczną metodę antykoncepcji w okresie przyjmowania leku Jyseleca i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Jyseleca. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania leku Jyseleca, należy zaprzestać przyjmowania tabletek i natychmiast poinformować o tym lekarza.

Karmienie piersią
Podczas stosowania leku Jyseleca nie karmić piersią. Nie wiadomo czy substancja czynna przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Jyseleca może powodować zawroty głowy, w tym zawroty głowy pochodzenia przedsionkowego (ang. *vertigo*). Jeśli podczas stosowania leku Jyseleca pacjent odczuwa zawroty głowy, nie wolno mu prowadzić pojazdów oraz posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Jyseleca zawiera laktozę.
Każda tabletka powlekana 100 mg leku Jyseleca zawiera 76 mg laktozy, a każda tabletka powlekana 200 mg leku Jyseleca zawiera 152 mg laktozy. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Jyseleca

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletka 200 mg lub 100 mg raz na dobę.

Jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy i choruje na reumatoidalne zapalenie stawów, zalecana dawka to jedna tabletka 100 mg raz na dobę. Lekarz może dostosować dawkę w zależności od reakcji pacjenta na lek.

Jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy i **choruje na osiowe zapalenie stawów kręgosłupa lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,** zalecana dawka początkowa to jedna tabletka 200 mg raz na dobę. Lekarz może dostosować dawkę w zależności od reakcji pacjenta na lek. Leku Jyseleca nie zaleca się stosować, jeśli pacjent ma ponad 75 lat i choruje na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Jeśli u pacjenta występują choroby nerek, lekarz może zalecić jedną tabletkę 100 mg raz na dobę. Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli pacjent ma ciężkie choroby wątroby, ponieważ lek Jyseleca nie jest zalecany u tych pacjentów.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Nie dzielić, rozgniatać ani żuć tabletki przed jej połknięciem, ponieważ może to zmienić ilość leku dostarczanego do organizmu. Lek Jyseleca można przyjmować z posiłkiem lub pomiędzy posiłkami. Nie połykać środka osuszającego.

Lek Jyseleca należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Pomoże to pamiętać o przyjmowaniu tabletek.

Lekarz może wstrzymać leczenie czasowo lub na stałe, jeśli wyniki badań krwi wykażą małą liczbę białych lub czerwonych krwinek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jyseleca
W przypadku przyjęcia większej dawki leku niż zalecana należy o tym natychmiast powiedzieć lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Jyseleca
- Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę, powinien ją przyjąć natychmiast jak tylko sobie o tym przypomni.
- Jeśli pacjent przez całą dobę (24 godziny) nie przypomni sobie o tym, aby przyjąć lek, powinien pominąć tę dawkę i przyjąć tylko pojedynczą dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Jyseleca
Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie leku Jyseleca, należy o tym natychmiast powiadomić lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub uzyskać pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów ciężkiego zakażenia, takich jak:
- gorączka i objawy zakażenia dróg moczowych (częstsze oddawanie moczu niż zazwyczaj, ból lub dyskomfort podczas oddawania moczu lub ból pleców). Zakażenia dróg moczowych

występują często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób) i czasami mogą mieć ciężki przebieg.
- zakażenie płuc (zapalenie płuc): objawy mogą obejmować utrzymujący się kaszel, gorączkę, duszność oraz zmęczenie. To działanie występuje niezbyt często (może występować nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- półpasiec (*Herpes Zoster*): objawy mogą obejmować bolesną wysypkę skórną z pęcherzami. To działanie występuje niezbyt często (może występować nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- zakażenie krwi (posocznica): niezbyt często (może występować nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Inne działania niepożądane
Należy skontaktować się z lekarzem w razie zauważenia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- zakażenia gardła i nosa
- zawroty głowy
- nudności

Badania krwi mogą wykazać:
- mała liczba białych krwinek (limfocytów)
- zmniejszone stężenie fosforu we krwi

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy)

Badania krwi mogą wykazać:
- mała liczba białych krwinek (neutrofili)
- zwiększenie aktywności enzymu z mięśni o nazwie fosfokinaza kreatyninowa
- zwiększenie stężenia tłuszczu we krwi (cholesterolu)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Jyseleca

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: „Termin ważności". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Nie używać, jeżeli folia zabezpieczająca na butelce została naruszona lub usunięta.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Jyseleca
- Substancją czynną leku jest filgotynib. Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg lub 200 mg filgotynibu (jako maleinian filgotynibu).

- Pozostałe składniki leku to:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, skrobia wstępnie żelatynizowana, krzemionka koloidalna, kwas fumarowy, magnezu stearynian
  Otoczka: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, talk, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172)

Jak wygląda lek Jyseleca i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane Jyseleca 100 mg mają postać beżowych tabletek w rozmiarze 12 mm × 7 mm, w kształcie kapsułki z „G" na jednej stronie, a na drugiej stronie „100".

Tabletki powlekane Jyseleca 200 mg mają postać beżowych tabletek w rozmiarze 17 mm × 8 mm, w kształcie kapsułki z „G" na jednej stronie, a na drugiej stronie „200".

Lek Jyseleca 100 mg i 200 mg dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek oraz pudełkach zawierających 3 butelki po 30 tabletek. W każdej butelce znajduje się osuszający żel krzemionkowy, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Włochy

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Kod QR do uzupełnienia
www.jyseleca.eu