

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película
Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene maleato de filgotinib equivalente a 100 mg de filgotinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 76 mg de lactosa (como monohidrato).

Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene maleato de filgotinib equivalente a 200 mg de filgotinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 200 mg contiene 152 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color beige, con forma de cápsula, de dimensiones 12 x 7 mm, grabado en una de las caras con «G» y «100» en la otra cara del comprimido.

Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color beige, con forma de cápsula, de dimensiones 17 x 8 mm, grabado en una de las caras con «G» y «200» en la otra cara del comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Jyseleca está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Jyseleca se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

Colitis ulcerosa

Jyseleca está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con filgotinib solo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de filgotinib en pacientes adultos es de 200 mg una vez al día.

En adultos con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4), la dosis recomendada es de 100 mg una vez al día y se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día en caso de control insuficiente de la enfermedad. Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja.

Colitis ulcerosa

Tratamiento de inducción

La dosis recomendada para el tratamiento de inducción es de 200 mg una vez al día.

En los pacientes con colitis ulcerosa que no muestran un beneficio terapéutico adecuado durante las primeras 10 semanas de tratamiento, 12 semanas adicionales de tratamiento de inducción con filgotinib 200 mg una vez al día pueden proporcionar un alivio adicional de los síntomas (ver sección 5.1). Los pacientes que no hayan mostrado ningún beneficio terapéutico después de 22 semanas de tratamiento deben interrumpir el tratamiento con filgotinib.

Tratamiento de mantenimiento

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es de 200 mg una vez al día.

En adultos con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4), la dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es de 100 mg una vez al día. En caso de brote de la enfermedad, la dosis se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día. Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja.

Seguimiento analítico e inicio o interrupción de la administración

En la Tabla 1 se proporcionan las guías para el seguimiento analítico y el inicio o la interrupción de la administración. Si el paciente presenta una infección grave se debe interrumpir el tratamiento hasta que se controle la infección (ver sección 4.4.).

Tabla 1: Mediciones analíticas y guías para el seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guías para el seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	No se debe iniciar el tratamiento, o se debe interrumpir, si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/l. Se puede reiniciar el tratamiento una vez que el RAN vuelva a superar este valor.	Antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, conforme al control rutinario del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	No se debe iniciar el tratamiento, o se debe interrumpir, si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/l. Se puede reiniciar el tratamiento una vez que el RAL vuelva a superar este valor.	
Hemoglobina (Hb)	No se debe iniciar el tratamiento, o se debe interrumpir, si la Hb es < 8 g/dl. Se puede reiniciar el tratamiento una vez que la Hb vuelva a superar este valor.	
Parámetros lipídicos	Se debe tratar a los pacientes según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	12 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, según recomienden las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Artritis reumatoide

En pacientes con artritis reumatoide de 65 años de edad o mayores, la dosis recomendada es de 100 mg una vez al día y se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día en caso de control insuficiente de la enfermedad (ver sección 4.4). Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja.

Colitis ulcerosa

En pacientes con colitis ulcerosa de 65 años de edad o mayores, la dosis recomendada es de 200 mg una vez al día para el tratamiento de inducción y 100 mg una vez al día para el tratamiento de mantenimiento (ver sección 4.4). En caso de brote de la enfermedad, la dosis se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día. Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja. Filgotinib no se recomienda en pacientes de 75 años de edad o mayores ya que no hay datos en esta población.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina $[ClCr] \geq 60$ ml/min). La dosis recomendada de filgotinib para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ($ClCr$ entre 15 y < 60 ml/min) es de 100 mg una vez al día. No se ha estudiado filgotinib en pacientes con insuficiencia renal terminal ($ClCr < 15$ ml/min). Por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado filgotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de filgotinib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Jyseleca se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). No se ha estudiado si los comprimidos se pueden partir, triturar o masticar, y se recomienda tragar los comprimidos enteros.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas (ver sección 4.4).

Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Filgotinib solo se debe utilizar si no hay alternativas disponibles de tratamiento adecuadas en pacientes:

- de 65 años de edad o mayores;
- pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son o han sido fumadores durante mucho tiempo);
- pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (por ejemplo, neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación de filgotinib con otros inmunosupresores potentes como ciclosporina, tacrolimus, biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Infecciones

Se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, en pacientes en tratamiento con filgotinib. La infección grave más frecuente notificada con filgotinib fue neumonía (ver sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con el uso de filgotinib, TB, candidiasis esofágica y criptococosis.

Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento antes de iniciar filgotinib en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que han estado expuestos a TB;
- con antecedentes de infección grave u oportunista;
- que han vivido o viajado a zonas donde la TB o las micosis son endémicas; o
- con afecciones subyacentes que les predispongan a contraer infecciones.

Se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infecciones durante y después del tratamiento con filgotinib. Si se contrae una infección durante el tratamiento con filgotinib, se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir

temporalmente el tratamiento con filgotinib si no responde al tratamiento antibiótico de referencia. Se puede reanudar el tratamiento con filgotinib una vez que la infección esté controlada.

Teniendo en cuenta que hay una mayor incidencia de infecciones en pacientes de edad avanzada y en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes. En los pacientes de 65 años de edad y mayores, solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas (ver sección 4.2).

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de TB antes de iniciar el tratamiento con filgotinib. No se debe administrar filgotinib a pacientes con TB activa (ver sección 4.3). Se debe iniciar un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de iniciar el tratamiento con filgotinib en pacientes con TB latente.

Se debe hacer seguimiento a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes que dieron negativo para infección por TB latente antes de iniciar el tratamiento.

Reactivación vírica

En estudios clínicos se notificó reactivación vírica, incluidos casos de reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster) (ver sección 4.8). En los estudios clínicos de artritis reumatoide, el riesgo de herpes zóster pareció ser mayor en pacientes del sexo femenino, pacientes asiáticos, pacientes ≥ 50 años, pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster, pacientes con antecedentes médicos de enfermedad pulmonar crónica y pacientes tratados con filgotinib 200 mg una vez al día. Si un paciente presenta herpes zóster, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con filgotinib hasta que se resuelva el episodio.

Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y monitorizar de acuerdo a las guías clínicas, para detectar una reactivación, antes del inicio y durante el tratamiento con filgotinib. Los pacientes que dieron positivo tanto para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C como para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes que dieron positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B o para el ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los estudios clínicos.

Neoplasia maligna

Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la JAK, incluido filgotinib. En un estudio a gran escala, aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En los pacientes de 65 años de edad y mayores, los pacientes que son o han sido fumadores durante mucho tiempo, o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (por ejemplo, neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se han notificado casos de NMSC en pacientes en tratamiento con filgotinib. Se recomienda realizar un examen periódico de piel a todos los pacientes, especialmente aquellos que tienen mayor riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Se notificó un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.8) y un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l en $\leq 1\%$ de los pacientes en estudios clínicos de artritis reumatoide y en $< 3\%$ de los pacientes en estudios clínicos de colitis ulcerosa. El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes en los que se observe un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o una hemoglobina < 8 g/dl durante el seguimiento habitual (ver sección 4.2).

Vacunación

No se recomienda el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con filgotinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con filgotinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunaciones profilácticas contra el herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

El tratamiento con filgotinib se asoció a aumentos en los parámetros lipídicos dosis dependiente, incluidos los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se aumentaron muy ligeramente (ver sección 4.8). Los niveles de colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en la mayoría de los pacientes que comenzaron tratamiento con estatinas mientras tomaban filgotinib. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (ver sección 4.2 para las guías para el seguimiento).

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés)

Se han observado casos de MACE en pacientes en tratamiento con filgotinib. En un estudio a gran escala, aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en los pacientes de 65 años de edad y mayores, los pacientes que son o han sido fumadores durante mucho tiempo y los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovasculares, solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes en tratamiento con inhibidores de la JAK incluido filgotinib.

En un estudio a gran escala, aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o neoplasia maligna (ver también la sección 4.4 “Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE)” y “Neoplasia maligna”), solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de los cardiovasculares o de neoplasias malignas, filgotinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos de los cardiovasculares o de neoplasias malignas incluyen TEV anterior, pacientes sometidos a cirugía

mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, trastorno hereditario de la coagulación.

Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes durante el tratamiento con filgotinib para valorar los cambios en el riesgo de padecer TEV.

Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con filgotinib en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK), solo se debe utilizar filgotinib en estos pacientes si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas.

Contenido de lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre filgotinib

Filgotinib es metabolizado principalmente por la carboxilesterasa-2 (CES2), que puede ser inhibida *in vitro* por medicamentos como el fenofibrato, el carvedilol, el diltiazem o la simvastatina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Efectos de filgotinib sobre otros medicamentos

Filgotinib no es un inhibidor ni un inductor clínicamente relevante de la mayoría de las enzimas o transportadores comúnmente involucrados en interacciones como las enzimas del citocromo P450 (CYP) y las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT).

Los estudios *in vitro* no son concluyentes respecto al potencial de filgotinib para inducir el CYP2B6. No se puede excluir la posibilidad de inducción *in vivo*.

Los estudios *in vitro* no son concluyentes respecto al potencial de filgotinib para inducir o inhibir el CYP1A2. No se han realizado estudios clínicos para investigar las interacciones con sustratos del CYP1A2 y, por lo tanto, se desconoce el efecto potencial *in vivo* de la inducción e inhibición concomitantes del CYP1A2 por filgotinib. Se recomienda tener precaución cuando sustratos del CYP1A2 con estrecho margen terapéutico se administran concomitantemente a filgotinib.

En un estudio de farmacología clínica no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de la combinación de anticonceptivos con etinilestradiol y levonorgestrel cuando se administró de forma concomitante con filgotinib; por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 1 semana tras finalizar el tratamiento con filgotinib.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de filgotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en animales, filgotinib puede producir efectos perjudiciales en el feto y, por tanto, está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si filgotinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por lo tanto, Jyseleca no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios en animales se ha observado una disminución de la fertilidad, un deterioro de la espermatogénesis y efectos histopatológicos en los órganos reproductores masculinos (ver sección 5.3). Los datos de dos estudios clínicos específicos de fase II (MANTA y MANTA RAY, n = 240) para evaluar la seguridad testicular en hombres con enfermedades de artritis inflamatoria y enfermedades inflamatorias intestinales no mostraron una diferencia entre los grupos de tratamiento en la proporción de pacientes con un descenso desde el inicio del 50 % o más en los parámetros seminales en la semana 13 (variable primaria agrupada: 6,7 % con filgotinib, 8,3 % con placebo) y en la semana 26. Asimismo, los datos no mostraron ningún cambio relevante en los niveles de hormonas sexuales ni cambios desde el inicio en los parámetros seminales en ninguno de los grupos de tratamiento. En general, estos datos clínicos no fueron indicativos de efectos sobre la función testicular relacionados con filgotinib.

Los estudios en animales no mostraron efectos con respecto a la fertilidad femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de filgotinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe informar a los pacientes que se han notificado casos de mareos y vértigo durante el tratamiento con Jyseleca (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Artritis reumatoide

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son náuseas (3,5 %), infección del tracto respiratorio superior (ITRS, 3,3 %), infección del tracto urinario (ITU, 1,7 %), mareos (1,2 %) y linfopenia (1,0 %).

Colitis ulcerosa

En general, el perfil de seguridad global observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con filgotinib fue en general coherente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se basan en estudios clínicos (tabla 2). A continuación, se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Reacciones adversas

Frecuencia^a	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Frecuentes	Infección del tracto urinario (ITU) Infección del tracto respiratorio superior (ITRS)
Poco frecuentes	Herpes zóster Neumonía Sepsis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes	Linfopenia
Poco frecuentes	Neutropenia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Poco frecuentes	Hipercolesterolemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Mareos
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Poco frecuentes	Vértigo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Náuseas
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuentes	Fósforo en sangre disminuido
Poco frecuentes	Aumento de la creatina-cinasa en sangre

^a Frecuencia basada en el periodo controlado con placebo previo al rescate (semana 12) agrupada para los estudios FINCH 1 y 2, y DARWIN 1 y 2, para pacientes con artritis reumatoide que recibieron filgotinib 200 mg. Las frecuencias comunicadas en el estudio SELECTION en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron filgotinib 200 mg fueron en general coherentes con las informadas en los estudios de artritis reumatoide.

Alteraciones en las pruebas analíticas

Creatinina

El tratamiento con filgotinib produjo un aumento en los niveles de creatinina sérica. En la semana 24 de los estudios fase III (FINCH 1, 2 y 3), el incremento medio (desviación estándar, DE) de creatinina sérica desde el inicio fue de 0,07 (0,12) y 0,04 (0,11) mg/dl para filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente. Los valores medios de creatinina permanecieron dentro del intervalo normal.

Lípidos

El tratamiento con filgotinib se asoció a aumentos en los niveles de colesterol total y HDL dosis dependiente, mientras que los niveles de LDL se aumentaron muy ligeramente. Los cocientes LDL/HDL, por lo general, permanecieron inalterados. Los cambios en los niveles de lípidos se observaron durante las primeras 12 semanas de tratamiento con filgotinib, permaneciendo estables posteriormente.

Fosfato sérico

Durante el tratamiento con filgotinib se produjeron descensos generalmente leves, transitorios o intermitentes y dependientes de la dosis de las concentraciones séricas de fosfato que se resolvieron sin interrumpir el tratamiento. En la semana 24 de los estudios de fase III (FINCH 1, 2 y 3), se notificaron valores de fosfato sérico inferiores a 2,2 mg/dl (el límite inferior de la normalidad) en el 5,3 % y el 3,8 % de los sujetos que recibieron filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente; no se notificaron valores por debajo de 1,0 mg/dl.

En los estudios de fase III controlados con placebo con FAME como tratamiento base (FINCH 1 y FINCH 2) durante 12 semanas, se notificaron concentraciones séricas de fosfato inferiores a 2,2 mg/dl

en el 1,6 %, 3,1 % y 2,4 % de los sujetos en los grupos de placebo, filgotinib 200 mg y filgotinib 100 mg, respectivamente.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Artritis reumatoide

En los estudios controlados con placebo con FAME como tratamiento de base (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 y DARWIN 2), la frecuencia de infección a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg fue de 18,1 % frente a 13,3 % en el grupo tratado con placebo. En el estudio FINCH 3 controlado con MTX, la frecuencia de infección a lo largo de 24 semanas en los grupos tratados con filgotinib 200 mg en monoterapia y filgotinib 200 mg más MTX fue de 25,2 % y 23,1 %, respectivamente, frente a 24,5 % en el grupo tratado con MTX. La tasa global de incidencia ajustada por la exposición (TIAE) de infecciones para el grupo tratado con filgotinib 200 mg en todos los siete estudios clínicos fase II y III (2.267 pacientes) fue de 26,5 por 100 pacientes/año de exposición (PAE).

En los estudios controlados con placebo con FAME como tratamiento de base, la frecuencia de infección grave a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg fue de 1,0 %, frente a 0,6 % en el grupo tratado con placebo. En el estudio FINCH 3 controlado con MTX, la frecuencia de infección grave a lo largo de 24 semanas en los grupos tratados con filgotinib 200 mg en monoterapia y filgotinib 200 mg más MTX fue de 1,4 % y 1,0 %, respectivamente, frente a 1,0 % en el grupo tratado con MTX. La TIAE global de infecciones graves para el grupo tratado con filgotinib 200 mg en todos los siete estudios clínicos fase II y III (2.267 pacientes) fue de 1,7 por 100 PAE. La infección grave más frecuente fue neumonía. La TIAE de infecciones graves permaneció estable con la exposición a largo plazo.

En los estudios clínicos de artritis reumatoide hubo una incidencia mayor de infecciones graves en pacientes de 65 años y mayores.

En los estudios controlados con placebo con FAME como tratamiento de base, las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM) infecciosas a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg en comparación con el grupo tratado con placebo fueron: ITRS (3,3 % frente a 1,8 %), ITU (1,7 % frente a 0,9 %), neumonía (0,6 % frente a 0,4 %) y herpes zóster (0,1 % frente a 0,3 %). La mayoría de los casos de herpes zóster se limitaron a un único dermatoma y no fueron graves. La TIAE global de herpes zóster en los siete estudios clínicos fase II y III (2 267 y 1 647 pacientes en total para filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente) fue de 1,6 y de 1,1 por 100 PAE en el grupo de 200 mg y el grupo de 100 mg, respectivamente.

Colitis ulcerosa

Los tipos de infecciones graves en los estudios clínicos de colitis ulcerosa fueron en general, similares a los comunicados en los estudios clínicos de artritis reumatoide con grupos de tratamiento con filgotinib en monoterapia.

En los dos estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves fue del 0,6 % en el grupo de filgotinib 200 mg, del 1,1 % en el grupo de filgotinib 100 mg y del 1,1 % en el grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves en el grupo de filgotinib 200 mg fue del 1 %, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo respectivo. En el grupo de filgotinib 100 mg del estudio de mantenimiento, la frecuencia de infecciones graves fue del 1,7 %, en comparación con el 2,2 % en el grupo de placebo respectivo.

Infecciones oportunistas (excluida la TB)

En los estudios de artritis reumatoide controlados con placebo con FAME como tratamiento de base, no se notificaron infecciones oportunistas a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg ni en el grupo tratado con placebo. En el estudio FINCH 3 controlado con MTX, la frecuencia de infecciones oportunistas a lo largo de 24 semanas fue de 0, 0,2 % y 0 en el grupo tratado con

filgotinib 200 mg en monoterapia, con filgotinib 200 mg más MTX y con MTX, respectivamente. La TIAE global de infecciones oportunistas para el grupo tratado con filgotinib 200 mg en todos los siete estudios clínicos de artritis reumatoide en fase II y III (2,267 pacientes) fue de 0,1 por 100 PAE.

Náuseas

Por lo general, las náuseas fueron transitorias y se notificaron durante las primeras 24 semanas de tratamiento con filgotinib.

Creatina-cinasa

Se produjeron aumentos de creatina-cinasa (CK) dosis dependiente durante las primeras 12 semanas de tratamiento con filgotinib y, posteriormente, permanecieron estables. En la semana 24 de los estudios fase III (FINCH 1, 2 y 3), el incremento medio (DE) de la CK desde el inicio fue de - 16 (449), 61 (260) y 33 (80) U/l para placebo, filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente.

En los estudios fase III controlados con placebo con FAME como tratamiento de base (FINCH 1 y FINCH 2) hasta las 12 semanas, se notificaron incrementos de la CK > 5 x el límite superior normal (LSN) en un 0,5 %, 0,3 % y 0,3 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo, filgotinib 200 mg, y filgotinib 100 mg, respectivamente. La mayoría de los incrementos > 5 x LSN no requirieron la interrupción del tratamiento.

Experiencia en los estudios de prolongación a largo plazo

Artritis reumatoide

En el estudio de prolongación a largo plazo DARWIN 3, los pacientes incluidos procedentes del estudio DARWIN 1 (N = 497) recibieron filgotinib una vez al día con una mediana de duración de 5,3 años y los pacientes incluidos procedentes del estudio DARWIN 2 (N = 242) recibieron filgotinib una vez al día con una mediana de duración de 5,6 años. En el estudio de prolongación a largo plazo FINCH 4, 1 530 pacientes recibieron 200 mg de filgotinib una vez al día y 1 199 pacientes recibieron 100 mg de filgotinib una vez al día con una media de duración de 1,5 años. El perfil de seguridad de filgotinib fue similar al de los estudios fase II y III.

Colitis ulcerosa

En el estudio de prolongación a largo plazo (SELECTION LTE) en pacientes que participaron en el estudio SELECTION, los pacientes recibieron filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) o placebo (N = 133) con una mediana de duración de 55, 36 y 32 semanas, respectivamente. El perfil de seguridad de filgotinib fue similar al de los estudios SELECTION de inducción y mantenimiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

Se ha administrado filgotinib en estudios clínicos de dosis únicas de hasta 450 mg una vez al día sin que se observara toxicidad limitante de dosis. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas a dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Los datos farmacocinéticos de una dosis única de filgotinib 100 mg en voluntarios sanos indican que aproximadamente el 50 % de la dosis administrada se elimina en un plazo de 24 horas desde la administración y el 90 % de la dosis administrada se elimina en un plazo de 72 horas. En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas. El tratamiento de la sobredosis por filgotinib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la monitorización de las constantes vitales, así como una observación del estado clínico del paciente. Se desconoce si es posible eliminar filgotinib mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores asociados a la Janus quinasa (JAK), código ATC: L04AF04

Mecanismo de acción

Filgotinib es un inhibidor competitivo y reversible para adenosín trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) de la familia JAK. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular. La JAK1 es importante en la mediación de señales de citoquinas inflamatorias, la JAK2 en la mediación de la mielopoyesis y la eritropoyesis y la JAK3 juega un papel fundamental en la homeostasis inmunológica y la linfopoyesis. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Filgotinib modula estas vías de señalización al impedir la fosforilación y la activación de STATs. En ensayos bioquímicos, filgotinib demostró una inhibición preferente de la actividad de JAK1 y una potencia de filgotinib > 5 veces superior para JAK1 frente a JAK2, JAK3 y TYK2. En ensayos celulares en humanos, filgotinib mostró una inhibición preferente de la señalización mediada por JAK1/JAK3 posterior de los receptores de citoquinas heterodiméricas para la interleucina (IL)-2, IL-4 e IL-15, mediada por JAK1/2 para la IL-6 y mediada por JAK1/TYK2 para interferones de tipo I, con una selectividad funcional frente a los receptores de citoquinas que señalizan a través de pares de JAK2 o JAK2/TYK2. GS-829845, el metabolito primario de filgotinib, mostró una actividad aproximadamente 10 veces menor que filgotinib en ensayos *in vitro*, si bien mostró una actividad inhibitoria preferente similar para JAK1. En un modelo *in vivo* en ratas, el efecto farmacodinámico general fue causado predominantemente por el metabolito.

Efectos farmacodinámicos

Inhibición de la fosforilación de STAT1 inducida por IL-6

La administración de filgotinib dio lugar a una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT1 inducida por IL-6 en sangre total de sujetos sanos. La administración de filgotinib no afectó a la fosforilación de STAT5 inducida por GM-CSF asociada con JAK2.

Inmunoglobulinas

En los estudios FINCH 1, 2 y 3, la mediana y los rangos intercuartiles para los valores séricos de IgG, IgM e IgA permanecieron, en general, dentro de los intervalos de referencia normales hasta las 24 semanas de tratamiento con filgotinib en pacientes con artritis reumatoide y hasta las 58 semanas de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa.

Efectos hematológicos

En los estudios FINCH 1, 2 y 3 en pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con filgotinib se asoció a un ligero incremento transitorio en el RAL medio que permaneció dentro de los intervalos de referencia normales, y que volvieron progresivamente a los valores iniciales o próximos a los mismos con el tratamiento continuado a la semana 12. En FINCH 1, 2 y 3, la mediana de los valores de hemoglobina permaneció estable dentro del intervalo normal hasta las 24 semanas de tratamiento con filgotinib. Se produjo un leve descenso en la mediana del recuento de plaquetas durante las primeras 4 semanas de tratamiento con filgotinib y, posteriormente, permaneció estable hasta las 24 semanas. La mediana del recuento de plaquetas permaneció dentro del intervalo normal.

En el estudio SELECTION, en pacientes con colitis ulcerosa, la mediana de los valores de hemoglobina permaneció estable hasta las 58 semanas de tratamiento con filgotinib.

Proteína C-reactiva

Se observaron descensos en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en suero a partir de las 2 semanas después de iniciar el tratamiento con filgotinib, y se mantuvieron hasta las 24 semanas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide y hasta las 58 semanas de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de filgotinib administrado una vez al día se evaluó en tres estudios fase III (FINCH 1, 2 y 3). Estos fueron estudios multicéntricos, doble ciego y aleatorizados en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave diagnosticados según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR)/de la Liga Europea Contra el Reumatismo (European League Against Rheumatism, EULAR) de 2010.

FINCH 1 fue un estudio de 52 semanas en 1 755 pacientes con artritis reumatoide que habían respondido de forma inadecuada a MTX. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día, filgotinib 100 mg una vez al día, adalimumab cada 2 semanas o placebo, todos ellos de forma complementaria al tratamiento de base estable con MTX. En la semana 24, los pacientes que recibían placebo fueron aleatorizados de nuevo para recibir filgotinib 100 mg o 200 mg una vez al día hasta la semana 52. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12.

FINCH 2 fue un estudio de 24 semanas en 448 pacientes con artritis reumatoide que habían respondido de forma inadecuada a FAMEb. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día, filgotinib 100 mg una vez al día o placebo, todos ellos con una dosis de base estable continuada de FAME sintéticos convencionales (FAMEsc: MTX, hidroxicloroquina, sulfasalazina o leflunomida). La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12.

FINCH 3 fue un estudio de 52 semanas en 1 249 pacientes con artritis reumatoide que no habían recibido tratamiento previo con MTX. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día más MTX una vez a la semana, filgotinib 100 mg una vez al día más MTX una vez a la semana, filgotinib 200 mg (en monoterapia) una vez al día o MTX (en monoterapia) una vez a la semana. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24.

Respuesta clínica

Se observaron mayores tasas de respuesta frente a placebo o MTX en la semana 2 para ACR20, que se mantuvieron hasta la semana 52.

El tratamiento con filgotinib 200 mg tuvo como resultado mejorías en todos los componentes individuales de la ACR, incluidos el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, las evaluaciones globales del paciente y del médico, el Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), la evaluación del dolor y la PCR de alta sensibilidad, en comparación con placebo o MTX. En dos de los estudios fase III (FINCH 1 y FINCH 2), se realizó la comparación (frente a placebo) además de MTX o FAMEsc (ver arriba).

Baja actividad de la enfermedad y remisión

En todos los estudios fase III, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con filgotinib 200 mg más MTX u otro FAMEsc alcanzó baja actividad de la enfermedad y/o la remisión ($\text{DAS28-PCR} \leq 3,2$ y $\text{DAS28-PCR} < 2,6$) en las semanas 12 y 24 en comparación con placebo o MTX. En el estudio FINCH 1, filgotinib 200 mg fue no inferior a adalimumab en la semana 12 en lo que se refiere al $\text{DAS28-PCR} \leq 3,2$ (Tabla 3).

Tabla 3: Respuesta clínica en las semanas 12, 24 y 52 en los estudios FINCH 1, 2 y 3

Tratamiento	FINCH 1 RI a MTX				FINCH 2 RI a FAMEb			FINCH 3 Sin tratamiento previo con MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ FAMEsc						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semana											
ACR20 (porcentaje de pacientes)											
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 (porcentaje de pacientes)											
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 (porcentaje de pacientes)											
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-PCR ≤ 3,2 (porcentaje de pacientes)											
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-PCR < 2,6 (porcentaje de pacientes)											
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, cambio desde el estado basal (media)											
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; FAMEb: FAME biológico; FAMEsc: FAME sintético convencional; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FIL: filgotinib; RI: respondedor inadecuado; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 frente a placebo (frente a MTX para FINCH 3) (diferencia estadísticamente significativa con ajuste por multiplicidad).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 frente a placebo (frente a MTX para FINCH 3) (p nominal).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 frente a adalimumab para FINCH 1 (análisis de no inferioridad, diferencia estadísticamente significativa con ajuste por multiplicidad) (analizado solo para comparaciones pareadas de DAS28-PCR ≤ 3,2 y < 2,6).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 frente a adalimumab para FINCH 1 (análisis de no inferioridad, p nominal) (analizado solo para comparaciones pareadas de DAS28-PCR ≤ 3,2 y < 2,6).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 frente a adalimumab para FINCH 1 (análisis de superioridad, p nominal) (analizado solo para ACR20/50/70 y comparaciones pareadas de DAS28-PCR ≤ 3,2 y < 2,6).

Nota: Las comparaciones se hicieron con MTX como tratamiento estable de base (FINCH 1) o con FAMEsc como tratamiento estable de base (FINCH 2).

Respuesta radiográfica

Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural articular empleando el Índice total de Sharp modificado (mTSS por sus siglas en inglés) y sus componentes, el índice de erosión y el de estrechamiento del espacio articular, en las semanas 24 y 52 en el FINCH 1 y FINCH 3.

En pacientes que respondieron de forma inadecuada al tratamiento con MTX, el tratamiento con filgotinib más MTX resultó en una inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular en comparación con placebo más MTX en la semana 24 (Tabla 4). Los análisis de los índices de erosión y de estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los índices totales.

Tabla 4: Respuesta radiográfica en las semanas 24 y 52 en los estudios FINCH 1 y 3

Tratamiento	FINCH 1 RI a MTX				FINCH 3 Sin tratamiento previo con MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Semana								
Índice Total de Sharp modificado (mTSS), cambio medio (DE) desde el estado basal								
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)
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica ^a								
24	88 %**	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	-	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; RI: respondedor inadecuado; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

a La ausencia de progresión se define como un cambio ≤ 0 en el mTSS.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ frente a placebo (diferencia estadísticamente significativa con ajuste por multiplicidad).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ frente a placebo (frente a MTX para FINCH 3) (p nominal).

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con filgotinib 200 mg resultó en una mejoría significativa de la función física, determinada mediante el cambio en el HAQ-DI desde el estado basal (Tabla 5).

Tabla 5: Cambio medio desde el estado basal en HAQ-DI en las semanas 12, 24 y 52 en los estudios FINCH 1, 2 y 3

	Cambio medio desde el estado basal										
	FINCH 1 RI a MTX				FINCH 2 RI a FAMEb			FINCH 3 Sin tratamiento previo con MTX			
Tratamiento	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				+ FAMEsc						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semana											
Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI)											
Puntuación inicial	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; FAMEb: FAME biológico; FAMEsc: FAME sintético convencional; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FIL: filgotinib; RI: respondedor inadecuado; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ frente a placebo (diferencia estadísticamente significativa con ajuste de multiplicidad).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ frente a placebo (frente a MTX para FINCH 3) (p nominal).

Los resultados relacionados con la salud se evaluaron mediante el Cuestionario abreviado de salud (SF-36). Los pacientes tratados con filgotinib 200 mg más MTX u otro FAMEsc demostraron una mejoría numéricamente mayor desde el inicio en la puntuación agregada del componente físico del SF-36, así como en la puntuación de la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas - Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, FACIT-Fatigue) a las 12 y 24 semanas en comparación con placebo más MTX/FAMEsc o MTX.

Eficacia a largo plazo

DARWIN 3 fue un estudio de prolongación, abierto, a largo plazo de pacientes que participaron en uno de los estudios iniciales DARWIN 1 o DARWIN 2 (filgotinib frente a placebo, con o sin MTX) y que seguirían beneficiándose del tratamiento con filgotinib en opinión del investigador. Se incluyó a un total de 739 pacientes. La duración media del seguimiento fue de 5,4 años, con un máximo de 8 años. Se notificó el uso concomitante de MTX en cualquier momento durante DARWIN 3 en el 70 % de los sujetos.

En la semana 396, las tasas de respuestas ACR20/50/70 fueron del 87,3 %/65,4 %/47,8 % entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con filgotinib con o sin MTX (N = 228/739). Las tasas de baja actividad de la enfermedad DAS28 (PCR) $\leq 3,2$ y de remisión clínica DAS28 (PCR) $< 2,6$ fueron del 75,5 % y del 62,8 % en la semana 396 entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con filgotinib con o sin MTX (N = 196/739).

Colitis ulcerosa

Se evaluó la eficacia y la seguridad de filgotinib una vez al día en un estudio de fase IIb/III combinado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (SELECTION) en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave [puntuación Mayo Clinic (MCS, por su sigla en inglés) 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2 ; subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 ; subpuntuación de frecuencia de

las deposiciones ≥ 1 ; y subpuntuación de Evaluación global por parte del médico ≥ 2]. SELECCIÓN incluyó dos estudios de inducción (UC-1 y UC-2) seguidos de un estudio de mantenimiento (UC-3), con una duración total de 58 semanas de tratamiento. Se permitió a los pacientes utilizar dosis estables de tratamientos concomitantes para la colitis ulcerosa, incluidos los aminosalicilatos orales, los corticoesteroides orales (dosis equivalente de prednisona de hasta 30 mg/día) e inmunomoduladores (azatioprina, 6-MP o metotrexato).

UC-1 fue un estudio de inducción de 11 semanas en 659 pacientes con colitis ulcerosa que no habían recibido terapia biológica y que habían presentado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticoesteroides o inmunomoduladores. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día (N = 245), filgotinib 100 mg una vez al día (N = 277) o placebo (N = 137). Al inicio del estudio, el 56 % de los pacientes tenía una subpuntuación endoscópica de 3; el 24 % recibía solo corticoesteroides orales, el 23 % solo inmunomoduladores, el 7 % corticoesteroides e inmunomoduladores y el 47 % ni corticoesteroides ni inmunomoduladores.

UC-2 fue un estudio de inducción de 11 semanas en 689 pacientes con colitis ulcerosa que habían recibido tratamiento previo con fármacos biológicos y que habían presentado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF) o vedolizumab. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día (N = 262), filgotinib 100 mg una vez al día (N = 285) o placebo (N = 142). Al inicio del estudio, el 78 % de los pacientes tenían una subpuntuación endoscópica de 3; el 85 % había fracasado en el tratamiento previo con al menos 1 bloqueador del TNF, el 52 % había fracasado en el tratamiento con vedolizumab y el 43 % había fracasado en el tratamiento con al menos 1 bloqueador del TNF y vedolizumab; el 36 % recibía solo corticoesteroides orales, el 13 % solo inmunomoduladores, el 10 % corticoesteroides e inmunomoduladores y el 41 % ni corticoesteroides ni inmunomoduladores.

La variable primaria para UC-1 y UC-2 fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 10. La remisión clínica se definió como una subpuntuación endoscópica según MCS de 0 o 1 (subpuntuación endoscópica de 0 definida como enfermedad normal o inactiva y subpuntuación de 1 como la presencia de eritema, disminución del patrón vascular y ausencia de friabilidad), subpuntuación de sangrado rectal de 0 (sin sangrado rectal) y al menos una disminución de un punto en la subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones desde el inicio para alcanzar 0 o 1. Las variables secundarias clave de eficacia incluyeron remisión según MCS, remisión endoscópica y remisión histológica en la semana 10.

UC-3 fue un estudio de mantenimiento de 47 semanas en 558 pacientes con colitis ulcerosa que alcanzaron respuesta clínica o remisión en la semana 10 con filgotinib en UC-1 (N = 320) o UC-2 (N = 238). La respuesta clínica se definió como una disminución en la MCS de ≥ 3 puntos y ≥ 30 % de disminución desde el inicio, con una disminución acompañante en la subpuntuación de sangrado rectal de ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes fueron aleatorizados de nuevo en la semana 11 para recibir su dosis de inducción de filgotinib o placebo hasta la semana 58. Como en UC-1 y UC-2, se permitió a los pacientes utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales o inmunomoduladores; sin embargo, se requirió una disminución gradual de los corticoesteroides tres semanas después de entrar en este estudio. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 58. Las variables secundarias clave de eficacia fueron la remisión según MCS, la remisión clínica sostenida, la remisión clínica sin corticoesteroides a los 6 meses, la remisión endoscópica y la remisión histológica en la semana 58.

Resultados clínicos

En los estudios UC-1 y UC-2, una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg alcanzaron la remisión clínica en la semana 10 en comparación con el placebo (Tabla 6). Una proporción significativamente mayor de pacientes sin tratamiento previo con fármacos biológicos (UC-1) que recibieron filgotinib 200 mg alcanzaron remisión según MCS, remisión endoscópica y remisión histológica en la semana 10 en comparación con el placebo (Tabla 6).

La eficacia en el grupo de filgotinib 100 mg en comparación con el placebo no fue estadísticamente significativa en la semana 10 en UC-1 ni en UC-2.

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en la semana 10 en los estudios de inducción UC-1 y UC-2

Variable (%)	UC-1 Sin tratamiento previo con fármacos biológicos N = 659			UC-2 Con tratamiento previo con fármacos biológicos ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Diferencia del tratamiento e IC del 95 %	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Diferencia del tratamiento e IC del 95 %
Remisión clínica ^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
Fracaso tanto con TNF como con vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
Remisión según 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 %)
Remisión endoscópica ^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 %)
Remisión histológica ^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 %)

IC: intervalo de confianza; FIL: filgotinib; MCS: puntuación Mayo Clinic.

a Con tratamiento previo con fármacos biológicos = Pacientes que previamente demostraron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un bloqueador del TNF o vedolizumab.

b Variable primaria. La remisión clínica se definió como una subpuntuación endoscópica según MCS de 0 o 1 (una subpuntuación endoscópica de 0 definida como enfermedad normal o inactiva y una subpuntuación de 1 definida como la presencia de eritema, disminución del patrón vascular y ausencia de friabilidad), subpuntuación de sangrado rectal de 0 (sin sangrado rectal) y una disminución de al menos un punto en la subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones desde el inicio hasta alcanzar 0 o 1.

c Análisis de subgrupos basado en pacientes con fracaso del tratamiento previo tanto con un bloqueador del TNF como con vedolizumab.

d La remisión según MCS se definió como MCS ≤ 2 sin una subpuntuación individual de > 1.

e La remisión endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica según MCS de 0.

f La remisión histológica se evaluó mediante puntuaciones histológicas de Geboes y se definió como Grado 0 de ≤ 0,3, Grado 1 de ≤ 1,1, Grado 2a de ≤ 2A.3, Grado 2b de 2B.0, Grado 3 de 3,0, Grado 4 de 4,0 y Grado 5 de 5,0.

La proporción de pacientes en UC-1 y UC-2 que alcanzaron una respuesta clínica fue del 66,5 % y 53,1 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en comparación con el 46,7 % y el 17,6 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron el placebo en la semana 10.

En el estudio de mantenimiento (UC-3), una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg o filgotinib 100 mg alcanzaron la remisión clínica en la semana 58 en comparación con el placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica se muestra en la Tabla 7. Una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg

alcanzaron remisión según MCS, remisión clínica sostenida, remisión clínica sin corticosteroides a los 6 meses, remisión endoscópica y remisión histológica en la semana 58 en comparación con el placebo.

Los resultados secundarios clave de eficacia para el tratamiento con filgotinib 100 mg en comparación con el placebo no fueron estadísticamente significativos en la semana 58.

Tabla 7: Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en la semana 58 en el estudio de mantenimiento UC-3

Variable n (%)	FIL 200 mg de inducción		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Diferencia del tratamiento e IC del 95 %
Remisión clínica^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %, 35,9 %) p < 0,0001
Sin tratamiento previo con fármacos biológicos	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Con tratamiento previo con fármacos biológicos	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
Remisión según MCS^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %, 35,0 %) p < 0,0001
Remisión clínica sostenida^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %, 20,6 %) p = 0,0024
Sin tratamiento previo con fármacos biológicos	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Con tratamiento previo con fármacos biológicos	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
Remisión clínica sin corticoesteroides a los 6 meses^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %, 33,9 %) p = 0,0055
Sin tratamiento previo con fármacos biológicos	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Con tratamiento previo con fármacos biológicos	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Remisión endoscópica^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %, 17,1 %) p = 0,0157
Remisión histológica^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %, 35,2 %) p < 0,0001

IC: intervalo de confianza; FIL: filgotinib; MCS: puntuación Mayo Clinic.

- a Variable primaria. La remisión clínica se definió como una subpuntuación endoscópica según MCS de 0 o 1 (una subpuntuación endoscópica de 0 definida como enfermedad normal o inactiva y una subpuntuación de 1 definida como la presencia de eritema, disminución del patrón vascular y ausencia de friabilidad), subpuntuación de sangrado rectal de 0 (sin sangrado rectal) y una disminución de al menos un punto en la subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones desde el inicio de la inducción hasta alcanzar 0 o 1.
- b Análisis de subgrupos basado en la participación de los pacientes en UC-1 (sin tratamiento previo con fármacos biológicos) o UC-2 (con tratamiento previo con fármacos biológicos; bloqueador del TNF y/o vedolizumab).
- c La remisión según MCS se definió como MCS \leq 2 sin una subpuntuación individual de > 1 .
- d La remisión clínica sostenida se definió como remisión clínica tanto en la semana 10 como en la semana 58.

- e La remisión clínica en corticosteroides a los 6 meses se definió como la remisión clínica en la semana 58 en pacientes en tratamiento con corticosteroides al inicio de UC-3 y que no habían recibido corticosteroides un mínimo de 6 meses antes de la semana 58.
- f La remisión endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica según MCS de 0.
- g La remisión histológica se evaluó mediante puntuaciones histológicas de Geboes y se definió como Grado 0 de $\leq 0,3$, Grado 1 de $\leq 1,1$, Grado 2a de $\leq 2A.3$, Grado 2b de $2B.0$, Grado 3 de $3,0$, Grado 4 de $4,0$ y Grado 5 de $5,0$.

Respuesta endoscópica

La respuesta endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica de 0 o 1. La proporción de pacientes en UC-1 y UC-2 que alcanzaron una respuesta endoscópica fue del 33,9 % y el 17,2 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en comparación con el 20,4 % y el 7,7 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron placebo, en la semana 10. En UC-3, el 40,7 % de los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en comparación con el 15,3 % de los pacientes que recibieron placebo alcanzaron una respuesta endoscópica en la semana 58.

Resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg comunicaron aumentos (mejorías) en la puntuación total y en los cuatro dominios del Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal ([IBDQ, por sus siglas en inglés] síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en la semana 10 en UC-1 y UC-2, y en la semana 58 en UC-3.

Estudio de prolongación a largo plazo

Los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica o remisión en la semana 10 en UC-1 o UC-2 tuvieron la opción de recibir filgotinib 200 mg sin enmascaramiento en el estudio SELECTION LTE. Después de 12 semanas de tratamiento adicional con filgotinib 200 mg en el estudio SELECTION LTE, la proporción de pacientes de UC-1 y UC-2 que alcanzaron una remisión parcial según MCS fue del 17,1 % (12/70) y 16,7 % (15/90), respectivamente, y el 65,7 % (46/70) y 62,2 % (56/90), respectivamente, alcanzó una respuesta parcial según MCS. La remisión parcial según MCS se definió como MCS parcial ≤ 1 y la respuesta parcial según MCS se definió como una reducción de ≥ 2 en la MCS parcial y al menos un 30 % de reducción de la puntuación inicial de inducción, con una disminución acompañante de ≥ 1 en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con filgotinib en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento para artritis idiopática crónica (incluidas la artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil) y colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, filgotinib se absorbió rápidamente y la mediana de la concentración plasmática máxima se observó entre las 2 y 3 horas después de dosificación múltiple; la mediana de la concentración plasmática máxima de su metabolito primario, GS-829845, se observó 5 horas después de dosificación múltiple. Las exposiciones de filgotinib y GS-829845 (AUC) y la $C_{\text{máx}}$ fueron similares en pacientes adultos sanos y en pacientes con artritis reumatoide y colitis ulcerosa. Las exposiciones de filgotinib y GS-829845 (AUC) y la $C_{\text{máx}}$ son proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis terapéutico. Las concentraciones de filgotinib en el estado estacionario se alcanzan al cabo de 2 a 3 días con una acumulación insignificante tras la administración de filgotinib una vez al día. Las concentraciones de GS-829845 en estado estacionario se alcanzan al cabo de 4 días con una acumulación aproximadamente dos veces mayor tras la administración diaria de filgotinib.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones cuando se administró filgotinib con una comida con alto o bajo contenido en grasa en comparación con el estado en ayunas. Filgotinib se puede administrar con o sin alimentos.

En la Tabla 8 se proporcionan los datos de las exposiciones a filgotinib y GS-829845 en estado estacionario.

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos para dosis múltiples de filgotinib y GS-829845 tras la administración por vía oral de filgotinib 200 mg con o sin alimentos en poblaciones de pacientes

Parámetro Media (% CV)	Artritis reumatoide ^a		Colitis ulcerosa ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib ^e	GS-829845 ^f
C _{máx} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg•h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: coeficiente de variación

a De los análisis intensivos de FC de los estudios FINCH 1, FINCH 2 y FINCH 3 en pacientes con artritis reumatoide que reciben 200 mg de filgotinib una vez al día.

b A partir del análisis farmacocinético intensivo del estudio SELECTION en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron filgotinib 200 mg una vez al día.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribución

El porcentaje de unión de filgotinib y GS-829845 a proteínas plasmáticas humanas es bajo (un 55 - 59 % y un 39 - 44 % de unión, respectivamente). El cociente sangre/plasma de filgotinib osciló entre 0,85 y 1,1, lo que no indica una distribución preferencial de filgotinib y GS-829845 hacia las células sanguíneas. Filgotinib y GS-829845 son sustratos del transportador de la glicoproteína P (P-gp).

Metabolismo

Filgotinib se metaboliza extensamente y aproximadamente un 9,4 % y un 4,5 % de una dosis administrada por vía oral se excreta en forma de filgotinib inalterado por la orina y las heces, respectivamente. Filgotinib es metabolizado principalmente por la CES2, y por la CES1 en menor grado. Tanto la CES2 como la CES1 forman GS-829845, un metabolito circulante activo que es aproximadamente 10 veces menos potente que el compuesto original. En un estudio de farmacología clínica, la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma fue atribuida a filgotinib y GS-829845 (2,9 % y 92 %, respectivamente). No se identificó ningún otro metabolito importante.

Dado que tanto filgotinib como GS-829845 contribuyeron a la eficacia, se combinaron sus exposiciones en un parámetro único, AUC_{eff}. El AUC_{eff} es la suma del AUC de filgotinib y GS-829845, corregido para sus respectivos pesos moleculares y potencias.

Eliminación

Aproximadamente un 87 % de la dosis administrada se eliminó en la orina como filgotinib y sus metabolitos, mientras que aproximadamente un 15 % de la dosis se eliminó en las heces. GS-829845 correspondió a aproximadamente un 54 % y un 8,9 % de la dosis recuperada en la orina y las heces, respectivamente. La semivida media terminal de filgotinib y GS-829845 fue de aproximadamente 7 y 19 horas, respectivamente.

Otras poblaciones especiales

Peso, sexo, raza y edad

El peso corporal, el sexo, la raza y la edad no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética (AUC) de filgotinib o GS-829845.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones medias de filgotinib y GS-829845 (AUC y $C_{\text{máx}}$) entre los pacientes de ≥ 65 años respecto a pacientes adultos de < 65 años.

Insuficiencia renal

No se observaron efectos sobre la farmacocinética de filgotinib y GS-829845 en sujetos con insuficiencia renal leve (ClCr entre 60 y < 90 ml/min). Se observaron incrementos de las exposiciones (AUC) a filgotinib, GS-829845 y del AUC_{eff} combinado (≤ 2 veces) en sujetos con insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30 y < 60 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (ClCr entre 15 y < 30 ml/min), se observó un incremento de 2,2 veces la exposición a filgotinib (AUC) y un incremento significativo de 3,5 veces la exposición a GS-829845 que resultó en un incremento de 3 veces el AUC_{eff} . No se ha estudiado la farmacocinética de filgotinib en sujetos con insuficiencia renal terminal (ClCr < 15 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se observaron cambios clínicamente relevantes en las exposiciones (AUC) a filgotinib y GS-829845 por separado, ni en la exposición combinada (AUC_{eff}) a estos, en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la farmacocinética de filgotinib en sujetos con enfermedad hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Efecto de filgotinib sobre otros medicamentos

Las interacciones potenciales entre filgotinib y los medicamentos administrados de forma concomitante se muestran a continuación en la Tabla 9 (el aumento se indica como “↑”; la disminución, como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”; los límites sin efecto son 70 - 143%, a menos que se indique lo contrario).

Tabla 9: Estudios de interacciones con filgotinib¹

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en el AUC, $C_{\text{máx}}$	Recomendaciones relativas a la administración concomitante con filgotinib
ANTIINFECCIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg una vez al día) ² (Inducción de la P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % $C_{\text{máx}}$: ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % $C_{\text{máx}}$: ↓ 19 % AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33 %	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en el AUC, C _{máx}	Recomendaciones relativas a la administración concomitante con filgotinib
Antimicóticos		
Itraconazol (dosis única de 200 mg) ³ (Inducción de la P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{máx} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
ANTIÁCIDOS		
Famotidina (40 mg dos veces al día) ² (Aumenta el pH gástrico)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
Omeprazol (40 mg una vez al día) ² (Aumenta el pH gástrico)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina (dosis única de 40 mg) ⁴ (Inhibición de CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 18 % 2-hidroxi-atorvastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
Pravastatina (dosis única de 40 mg) ⁴ (Inhibición de OATP)	Pravastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 25 %	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
Rosuvastatina (dosis única de 10 mg) ⁴ (Inhibición de OATP y BCRP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 42 % C _{máx} : ↑ 6 8%	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina (dosis única de 850 mg) ⁴ (Inhibición de OCT2, MATE1 y MATE-2K)	Metformina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en el AUC, C _{máx}	Recomendaciones relativas a la administración concomitante con filgotinib
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol (dosis única de 0,03 mg)/Levonorgestrel (dosis única de 0,15 mg) ⁴	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (dosis única de 2 mg) ^{4,5} (Inhibición del CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.

GS-829845: metabolito primario de filgotinib.

- 1 Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos
- 2 Estudio realizado con una dosis única de filgotinib 200 mg.
- 3 Estudio realizado con una dosis única de filgotinib 100 mg.
- 4 Estudio realizado con filgotinib 200 mg una vez al día.
- 5 Los límites de bioequivalencia se encuentran entre el 80 y 125 % para midazolam y 1'OH-midazolam.
- 6 Dado que tanto filgotinib como GS-829845 contribuyeron a la eficacia, se combinaron sus exposiciones en un parámetro único, AUC_{eff}. El AUC_{eff} es el AUC combinado de filgotinib y GS-829845, ajustado para sus respectivos pesos moleculares y potencias.

Potencial de filgotinib para afectar a otros medicamentos

Los datos *in vitro* indican que filgotinib y GS-829845 no inhiben la actividad de: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones clínicamente relevantes. Se desconoce el potencial de filgotinib para inducir el metabolismo *in vivo* mediado por el receptor constitutivo de androstano (CAR) del CYP2B6. No se puede extraer ninguna conclusión de los datos *in vitro* sobre el potencial de filgotinib para inhibir o inducir CYP1A2. Los datos *in vivo* demostraron ausencia de inhibición o inducción del metabolismo mediado por CYP3A4.

Los estudios *in vitro* indican que filgotinib y GS-829845 no son inhibidores de la P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 o OAT4 a concentraciones clínicamente relevantes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad.

Se evaluó el potencial carcinogénico de filgotinib en un estudio de 6 meses con ratones transgénicos rasH2 y en un estudio de 2 años con ratas. Filgotinib no fue carcinogénico en ratones con dosis de hasta 150 mg/kg/día que resultaron en exposiciones que fueron aproximadamente 25 y 12 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con las dosis de 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente. En el estudio de 2 años con ratas, el tratamiento con filgotinib dio como resultado un incremento de la incidencia y una reducción de la latencia de tumores benignos de células de Leydig con la dosis más alta de 45 mg/kg/día (exposiciones equivalentes a aproximadamente 4,2 veces las

exposiciones en seres humanos con la dosis de 200 mg una vez al día); la relevancia clínica de este hallazgo es baja.

Filgotinib no fue mutagénico ni clastogénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias *in vitro*, en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* ni en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Se observaron hallazgos adversos de degeneración/necrosis de ameloblastomas de incisivos en ratas a exposiciones entre 21 y 28 veces más altas que las exposiciones clínicas con la dosis de 200 mg de filgotinib, con márgenes de exposición al nivel de dosis sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) de entre 3,5 y 8 veces mayores. La relevancia para el ser humano de estos hallazgos dentales se considera baja puesto que, a diferencia de en los pacientes adultos, los ameloblastomas en ratas persisten en la edad adulta para apoyar el crecimiento continuo de los incisivos a lo largo de toda la vida.

Se ha observado un deterioro de la espermatogénesis y efectos histopatológicos en los órganos reproductores masculinos (testículos y epidídimo) con filgotinib en ratas y perros. Al NOAEL en perros (la especie más sensible), el margen de exposición es 2,7 veces al correspondiente a la dosis de 200 mg una vez al día en seres humanos. La gravedad de los efectos histológicos fue dosis dependiente. Los efectos espermatogénicos e histopatológicos no fueron completamente reversibles con márgenes de exposición equivalentes a aproximadamente 7 a 9 veces la exposición con la dosis de 200 mg una vez al día en humanos.

Los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos demostraron un efecto embrioletal y teratogénico a exposiciones comparables a la administración de 200 mg de filgotinib una vez al día en seres humanos. Se observaron malformaciones y/o variaciones viscerales y esqueléticas con todos los niveles de dosis de filgotinib.

Se administró filgotinib a ratas preñadas a dosis de 25, 50 y 100 mg/kg/día. Se observaron incrementos dosis dependiente en la incidencia de hidrocefalia interna, dilatación ureteral y múltiples anomalías vertebrales con todos los niveles de dosis. Con 100 mg/kg/día, se observó un mayor número de resorpciones tempranas y tardías junto con un menor número de fetos viables. Además, se observó una reducción del peso corporal fetal.

En conejos, filgotinib provocó malformaciones viscerales, principalmente en los pulmones y el sistema cardiovascular, a un nivel de dosis de 60 mg/kg/día. Filgotinib provocó malformaciones esqueléticas que afectaron a la región de la columna vertebral a niveles de dosis de 25 y 60 mg/kg/día, principalmente en las vértebras, costillas y esternón. También se observó fusión de los componentes del esternón con 10 mg/kg/día de filgotinib. Se demostró un retraso de la osificación esquelética con 60 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal con filgotinib y GS-829845 no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo pre/posnatal en ratas. Se detectó filgotinib y GS-829845 en crías de rata lactantes tras la administración de filgotinib a ratas hembra lactantes desde el día 6 de gestación hasta 10 días posparto a niveles de dosis de 2, 5 y 15 mg/kg/día, probablemente debido a la presencia de filgotinib en la leche. Con la dosis más alta probada, la exposición sistémica materna (AUC) a filgotinib en ratas fue aproximadamente 2 veces la exposición en seres humanos con la dosis de 200 mg una vez al día; las exposiciones en las crías lactantes fueron menos del 6 % de la exposición materna en el día 10 del posparto. Debido a la baja exposición en animales, el estudio de desarrollo pre/posnatal se consideró no concluyente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón pregelatinizado
Dióxido de silicio coloidal
Ácido fumárico
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco, con un tapón de rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños, con un sello interno de inducción de lámina de aluminio. Cada frasco contiene bien un recipiente o un sobre que contiene desecante de gel de sílice.

Este medicamento está disponible en los siguientes tamaños de envases: cajas que contienen 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y cajas que contienen 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película

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

Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24/septiembre/2020
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Jyseleca en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo del programa es aumentar el conocimiento de los profesionales sanitarios (PS) y los pacientes sobre los riesgos de infecciones graves y oportunistas, de malformaciones fetales (riesgo para el embarazo), de tromboembolismos venosos (TEV) y de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), neoplasias malignas, incluido cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) y cómo manejar estos riesgos.

El TAC debe asegurar que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice Jyseleca, todos los PS y pacientes/cuidadores que puedan prescribir, dispensar o usar Jyseleca tengan acceso a/reciban el siguiente dossier informativo:

El material informativo para los PS debe contener lo siguiente:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía para profesionales sanitarios
- Tarjeta de información para el paciente (TIP)

La Guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos principales:

- Introducción general indicando que la guía para PS contiene información importante para ayudar con la conversación con los pacientes a la hora de prescribir filgotinib. La guía también contiene información acerca de los pasos que se pueden seguir para reducir el riesgo de un paciente respecto a aspectos de seguridad clave de filgotinib.
- Información para los PS indicando que deben informar a los pacientes sobre la importancia de la TIP
- Riesgo de infecciones graves y oportunistas, incluyendo tuberculosis (TB) y herpes zóster
 - Información sobre el riesgo de infecciones durante el tratamiento con filgotinib
 - Información detallada sobre el manejo del riesgo de infección junto con las medidas clínicas recomendadas, es decir, las contraindicaciones a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento con filgotinib, pruebas de detección de TB, herpes zóster, hepatitis vírica y los pasos a seguir en caso de infección
 - Información sobre la necesidad de evitar el uso de vacunas vivas atenuadas inmediatamente antes o durante el tratamiento con filgotinib.
 - Información sobre la necesidad de proporcionar instrucciones adecuadas a los pacientes para buscar atención médica urgente en caso de desarrollar cualquier signo indicativo de infección
- Riesgo de embrioletalidad y teratogenicidad
 - Información sobre el riesgo de efecto teratogénico durante el tratamiento con filgotinib
 - Información detallada sobre los pasos necesarios para minimizar el riesgo de exposición durante el embarazo para mujeres en edad fértil basada en lo siguiente: filgotinib está contraindicado durante el embarazo; se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos durante 1 semana después de interrumpir el tratamiento con filgotinib; indicar a las pacientes que informen a su PS inmediatamente si creen que pueden estar embarazadas o si se confirma el embarazo. Los PS deben comentar activamente con las pacientes cualquier plan de embarazo actual o futuro
 - Información para que se indique a las pacientes que no deben utilizar filgotinib si están en periodo de lactancia o tienen previsto dar el pecho
- Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Orientación sobre el uso de filgotinib en pacientes con factores de riesgo para TEV
 - Información sobre el riesgo de TEV durante el tratamiento con filgotinib
 - Información detallada sobre el manejo del riesgo de TEV junto con las medidas clínicas recomendadas, es decir, interrupción del tratamiento con filgotinib en el caso de observarse un cuadro clínico de TEV, reevaluación periódica de los riesgos de TEV de los pacientes
- Se facilitan las declaraciones de indicación y posología para reforzar en quién se debe utilizar filgotinib
- Riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés)
 - Orientación sobre el uso de filgotinib en pacientes con factores de riesgo para MACE
 - Información sobre el riesgo de MACE durante el tratamiento con filgotinib
 - En los pacientes con riesgo alto de MACE, filgotinib solo se debe utilizar si no existen alternativas de tratamiento adecuadas disponibles, con ejemplos que puedan ser de alto riesgo.

- Información sobre el riesgo de un aumento de los parámetros lipídicos, incluidos aumentos dosis dependiente en los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad
- Riesgo de neoplasias malignas (incluido cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés))
 - En los pacientes con riesgo alto de neoplasia maligna, filgotinib solo se debe utilizar si no existen alternativas de tratamiento adecuadas disponibles, con ejemplos que puedan ser de alto riesgo.
 - Recordatorio sobre la necesidad de realizar exámenes periódicos de la piel a todos los pacientes.
- Prescripción en pacientes de edad avanzada (de 65 años y mayores)
 - Información sobre el tratamiento con filgotinib en pacientes de 65 años y mayores
 - Orientación sobre la dosis de filgotinib que se debe utilizar en pacientes con artritis reumatoide de 65 años de edad y mayores
 - Lenguaje para reforzar los riesgos en estos pacientes
- Instrucciones sobre cómo acceder a la información digital para PS
- Instrucciones sobre dónde notificar acontecimientos adversos

El dossier informativo para el paciente debe contener lo siguiente:

- Prospecto
- Tarjeta de información para el paciente (TIP)

La tarjeta de información para el paciente debe contener los siguientes mensajes claves:

- Datos de contacto del médico prescriptor de filgotinib
- Texto en el que se indica al paciente que debe llevar la TIP consigo en todo momento e instrucciones de que debe mostrársela a los PS que le traten (es decir, PS distintos de los que le prescriben filgotinib, PS del servicio de urgencias, etc.)
- Información sobre los signos y los síntomas de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, que es fundamental que el paciente conozca para que pueda solicitar atención médica
- Información sobre los signos y los síntomas de infecciones graves y oportunistas, incluido el herpes zóster, que es fundamental que el paciente conozca para que pueda solicitar atención médica
 - Información para los pacientes y los PS que los tratan sobre el riesgo de la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento con filgotinib
- Información relativa al embarazo, anticoncepción y lactancia
 - Mensaje claro de que no se debe utilizar filgotinib durante el embarazo
 - Orientación para los pacientes sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con filgotinib y al menos 1 semana tras interrumpir el tratamiento con este
 - Recomendación de que no se debe utilizar filgotinib durante la lactancia
- Información sobre el control de los niveles de colesterol durante el tratamiento.
- Riesgo de enfermedad cardíaca:
 - Describir los signos o los síntomas de las enfermedades cardíacas que el paciente debe conocer, para que pueda solicitar la asistencia de su profesional sanitario.
- Recordatorio del riesgo de cáncer. En relación con el cáncer de piel, recordar que el paciente debe informar a su médico si nota alguna neoplasia nueva en la piel.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DE LA ETIQUETA DE LA CAJA PARA LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 100 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película
filgotinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de filgotinib (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No dividir, triturar ni masticar el comprimido

Código QR que se incluirá
www.jyseleca.eu

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1480/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1480/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jyseleca 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO PARA LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
CON PELÍCULA DE 100 MG**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película
filgotinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de filgotinib (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1480/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1480/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DE LA ETIQUETA DE LA CAJA PARA LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 200 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película
filgotinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de filgotinib (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No dividir, triturar ni masticar el comprimido

Código QR que se incluirá
www.jyseleca.eu

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1480/003 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1480/004 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jyseleca 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO PARA LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
CON PELÍCULA DE 200 MG**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película
filgotinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de filgotinib (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1480/003 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1480/004 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película **Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película** filgotinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jyseleca y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jyseleca
3. Cómo tomar Jyseleca
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jyseleca
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jyseleca y para qué se utiliza

Jyseleca contiene el principio activo filgotinib. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de las Janus quinasas, que ayudan a reducir la inflamación.

Artritis reumatoide

Jyseleca se utiliza para tratar a adultos con artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Se puede utilizar cuando el tratamiento previo no ha funcionado lo suficientemente bien o no se ha tolerado. Jyseleca se puede utilizar solo o en combinación con otro medicamento para la artritis, metotrexato.

Jyseleca reduce la inflamación en el organismo. Ayuda a reducir el dolor, el cansancio, la rigidez y la inflamación de las articulaciones y disminuye la progresión del daño en el hueso y en el cartílago de las articulaciones. Estos efectos pueden ayudarle a realizar sus actividades normales diarias y a mejorar su calidad de vida.

Colitis ulcerosa

Jyseleca se utiliza para tratar a adultos con colitis ulcerosa, una enfermedad inflamatoria del intestino. Se puede utilizar cuando el tratamiento previo no ha funcionado lo suficientemente bien o no se ha tolerado. Ayuda a reducir los signos y los síntomas de la colitis ulcerosa y a reducir la necesidad de esteroides.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jyseleca

No tome Jyseleca

- **si es alérgico** a filgotinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **si tiene tuberculosis activa (TB).**
- **si tiene una infección grave activa** (ver la sección «Advertencias y precauciones»).
- **si está embarazada** o piensa que puede estar embarazada.

➔ Si le aplica cualquiera de estas situaciones, **no tome Jyseleca e informe a su médico inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Jyseleca:

- **si tiene una infección** o suele contraer infecciones. Informe a su médico si presenta síntomas como fiebre, heridas, siente más cansancio del habitual o tiene problemas dentales, ya que pueden ser signos de infección. Jyseleca puede reducir la capacidad de su organismo para combatir infecciones y puede provocar un empeoramiento de una infección existente o aumentar la posibilidad de que usted contraiga una infección nueva. Si tiene diabetes o 65 años de edad o más, puede tener una mayor probabilidad de contraer infecciones.
- **si alguna vez ha tenido tuberculosis (TB)** o ha estado en contacto con una persona con TB. Puede que tenga que someterse a pruebas de detección de tuberculosis antes y durante el tratamiento con Jyseleca.
- **si ha tenido una infección por herpes zóster (culebrilla)** en el pasado, Jyseleca puede provocar una reaparición de la infección. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas durante el tratamiento con Jyseleca, ya que estos pueden ser signos de culebrilla.
- **si alguna vez ha tenido hepatitis B o C.**
- **si tiene o ha tenido cáncer, fuma o ha fumado en el pasado**, porque su médico analizará con usted si Jyseleca es apropiado para usted.
- **Se ha observado cáncer de piel no melanoma en pacientes que reciben tratamiento con Jyseleca.** Su médico puede recomendarle que se someta a exámenes periódicos de la piel mientras tome Jyseleca. Si aparecen lesiones nuevas en la piel durante o después del tratamiento o si las lesiones existentes cambian de aspecto, informe a su médico.
- **si ha recibido una vacuna recientemente** o está previsto que reciba una. No se recomienda el uso de determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) durante el uso de Jyseleca. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Jyseleca. Puede que quieran comprobar que sus vacunaciones están al día.
- **si tiene o ha tenido problemas de corazón**, porque su médico analizará con usted si Jyseleca es apropiado para usted.
- **si ha tenido previamente coágulos de sangre** en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar) o tiene un mayor riesgo de presentarlos (por ejemplo: si ha tenido una cirugía mayor reciente, si usa anticonceptivos hormonales o terapia de reemplazo hormonal, si se ha identificado un defecto de la coagulación en usted o en sus familiares cercanos). Su médico analizará con usted si Jyseleca es apropiado en su caso. Informe a su médico si tiene falta de aliento repentina o dificultad para respirar, dolor en el pecho o en la parte superior de la espalda, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o dolor a la palpación en la pierna, o enrojecimiento o cambio de color en la pierna o el brazo, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 65 años y mayores pueden tener un mayor riesgo de sufrir infecciones, ataques al corazón y algunos tipos de cáncer. Su médico puede decidir que Jyseleca no es adecuado para usted.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Jyseleca

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, especialmente si utiliza medicamentos que afectan al sistema inmunitario (como ciclosporina o tacrolimus).

Es también muy importante que consulte a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes:

- medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o tensión arterial alta (como diltiazem o carvedilol)
- el medicamento fenofibrato (utilizado para tratar el colesterol alto)

Embarazo, anticoncepción y lactancia

Embarazo

No se debe utilizar Jyseleca durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no tome este medicamento. Consulte a su médico para obtener asesoramiento.

Anticoncepción

Debe tomar las precauciones necesarias para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Jyseleca. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Jyseleca y al menos durante 1 semana después de que tome la última dosis de Jyseleca. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Jyseleca, deje de tomar los comprimidos e informe a su médico inmediatamente.

Lactancia

No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Jyseleca. Se desconoce si el principio activo pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Jyseleca puede causar mareos y vértigo. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si se siente mareado después de tomar Jyseleca.

Jyseleca contiene lactosa

Cada comprimido recubierto con película de 100 mg de Jyseleca contiene 76 mg de lactosa, y cada comprimido recubierto con película de 200 mg de Jyseleca contiene 152 mg de lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Jyseleca

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 200 mg o 100 mg una vez al día.

Si tiene 65 años de edad o más y artritis reumatoide o tiene problemas de riñón, su médico puede recomendar una dosis de un comprimido de 100 mg una vez al día. Jyseleca no está recomendado para usted si tiene más de 75 años y colitis ulcerosa. Informe a su médico si tiene problemas graves de hígado, ya que no se recomienda el uso de Jyseleca en su caso.

Trague el comprimido con un vaso de agua. El comprimido no se debe partir, triturar ni masticar antes de tragarlo, ya que ello podría afectar a la cantidad de medicamento que absorbe su organismo. Puede tomar Jyseleca con alimentos o entre las comidas. No tragar el desecante.

Tome Jyseleca a la misma hora cada día. Esto le ayudará a recordar cuándo tomar los comprimidos.

Su médico puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran un recuento bajo de glóbulos blancos o rojos.

Si toma más Jyseleca del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Jyseleca

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Si ha transcurrido un día entero (24 horas) sin tomar una dosis, sátese la dosis olvidada y tome una sola dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Jyseleca

Si interrumpe el tratamiento con Jyseleca, informe inmediatamente a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico o solicite atención médica inmediatamente si presenta cualquier signo de infección grave como:

- fiebre y síntomas de infección del tracto urinario (necesidad de orinar con más frecuencia de lo habitual, dolor o molestias al orinar o dolor de espalda). Las infecciones del tracto urinario son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) y algunas pueden ser graves.
- infección pulmonar (neumonía): los síntomas pueden incluir tos persistente, fiebre, dificultad para respirar y cansancio. Esto es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- culebrilla (herpes zóster): los síntomas pueden incluir una erupción dolorosa en la piel con ampollas. Esto es poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- Infección de la sangre (sepsis): poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos

Informe a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones de la garganta y de la nariz
- mareos
- ganas de vomitar (náuseas)

Los análisis de sangre pueden mostrar:

- un número bajo de glóbulos blancos (linfocitos).
- una reducción del nivel de fosfatos en la sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- sensación giratoria (vértigo)

Los análisis de sangre pueden mostrar:

- un número bajo de glóbulos blancos (neutrófilos)
- aumento de una enzima muscular llamada creatina-cinasa.
- aumento del nivel de grasa en sangre (colesterol).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jyseleca

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No utilice este medicamento si observa que falta el precinto de seguridad del frasco o si está roto.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jyseleca

- El principio activo es filgotinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 o 200 mg de filgotinib (como maleato de filgotinib).
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, ácido fumárico, estearato de magnesio
Recubrimiento con película: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172)

Aspecto de Jyseleca y contenido del envase

Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color beige, de dimensiones 12 x 7 mm, con forma de cápsula, grabados en una de las caras con «G» y «100» en la otra cara del comprimido.

Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color beige, de dimensiones 17 x 8 mm, con forma de cápsula, grabados en una de las caras con «G» y «200» en la otra cara del comprimido.

Jyseleca 100 mg y 200 mg están disponibles en frascos de 30 comprimidos y en envases constituidos por 3 frascos de 30 comprimidos cada uno. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que debe mantenerse dentro del frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado y no se debe tragar.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Código QR que se incluirá
www.jyseleca.eu