

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película
Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém maleato de filgotinib equivalente a 100 mg de filgotinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 76 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém maleato de filgotinib equivalente a 200 mg de filgotinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 200 mg contém 152 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película bege, com 12 × 7 mm, em forma de cápsula, gravado com “G” num lado e com “100” no outro lado.

Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película bege, com 17 × 8 mm, em forma de cápsula, gravado com “G” num lado e com “200” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Jyseleca é indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que são intolerantes, a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*).
Jyseleca pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com metotrexato (MTX).

Colite ulcerosa

Jyseleca é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, uma perda de resposta ou uma intolerância a uma terapêutica convencional ou um agente biológico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com filgotinib deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da artrite reumatoide ou colite ulcerosa.

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada de filgotinib para doentes adultos é de 200 mg, uma vez por dia.

Em adultos que apresentam risco aumentado de TEV, MACE e de neoplasia maligna (ver secção 4.4), a dose recomendada é de 100 mg uma vez por dia e poderá ser progressivamente aumentada para 200 mg uma vez por dia em caso de insuficiente controlo da doença. Para tratamento a longo prazo, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa.

Colite ulcerosa

Tratamento de indução

A dose recomendada para o tratamento de indução é de 200 mg uma vez por dia.

Para doentes com colite ulcerosa que não demonstram um benefício terapêutico adequado durante as 10 semanas iniciais de tratamento, 12 semanas adicionais de tratamento de indução com 200 mg de filgotinib uma vez por dia poderão proporcionar um alívio de sintomas adicional (ver secção 5.1). Os doentes que não demonstraram qualquer benefício terapêutico após 22 semanas de tratamento devem descontinuar o filgotinib.

Tratamento de manutenção

A dose recomendada para o tratamento de manutenção é de 200 mg uma vez por dia.

Em adultos que apresentam maior risco de TEV, MACE e de neoplasia maligna (ver secção 4.4), a dose recomendada para o tratamento de manutenção é de 100 mg uma vez por dia. Em caso de exacerbação da doença, a dose poderá ser progressivamente aumentada para 200 mg uma vez por dia. Para tratamento a longo prazo, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa.

Monitorização laboratorial e iniciação ou interrupção da dose

São fornecidas orientações de monitorização laboratorial e de iniciação ou interrupção da dose na Tabela 1. Se o doente desenvolver uma infeção grave, o tratamento deve ser interrompido até a infeção estar controlada (ver secção 4.4).

Tabela 1: Medidas laboratoriais e orientações de monitorização

Medida laboratorial	Ação	Orientações de monitorização
Contagem absoluta de neutrófilos (ANC, <i>absolute neutrophil count</i>)	O tratamento não deve ser iniciado, ou deve ser interrompido, se a ANC for $< 1 \times 10^9$ células/l. O tratamento pode ser reiniciado assim que a ANC voltar a um valor superior a este	Antes do início do tratamento e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente
Contagem absoluta de linfócitos (ALC, <i>absolute lymphocyte count</i>)	O tratamento não deve ser iniciado, ou deve ser interrompido, se a ALC for $< 0,5 \times 10^9$ células/l. O tratamento pode ser reiniciado assim que a ALC voltar a um valor superior a este	
Hemoglobina (Hb)	O tratamento não deve ser iniciado, ou deve ser interrompido, se a Hb for < 8 g/dl. O tratamento pode ser reiniciado assim que a Hb voltar a um valor superior a este	
Parâmetros lipídicos	Os doentes devem ser controlados de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia	12 semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia

Populações especiais

Idosos

Artrite reumatoide

Em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 65 anos, a dose recomendada é de 100 mg uma vez por dia e poderá ser progressivamente aumentada para 200 mg uma vez por dia em caso de insuficiente controlo da doença (ver secção 4.4). Para tratamento a longo prazo, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa.

Colite ulcerosa

Em doentes com colite ulcerosa com idade igual ou superior a 65 anos, a dose recomendada é de 200 mg uma vez por dia para o tratamento de indução e de 100 mg uma vez por dia para o tratamento de manutenção (ver secção 4.4). Em caso de exacerbação da doença, a dose poderá ser progressivamente aumentada para 200 mg uma vez por dia. Para tratamento a longo prazo, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. O filgotinib não é recomendado em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, pois não existem dados nesta população.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina $[ClCr] \geq 60$ ml/min). É recomendada uma dose de 100 mg de filgotinib, uma vez por dia, em doentes com compromisso renal moderado ou grave ($ClCr$ 15 a < 60 ml/min). O filgotinib não foi estudado em doentes com doença renal em fase terminal ($ClCr < 15$ ml/min) e, portanto, não é recomendada a utilização nestes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe A ou B de *Child-Pugh*). O filgotinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático

grave (Classe C de *Child-Pugh*) e, portanto, não é recomendada a utilização nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia do filgotinib em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Jyseleca pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Não foi estudado se os comprimidos podem ser divididos, esmagados ou mastigados, sendo recomendado que os mesmos sejam engolidos inteiros.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tuberculose (TB) ativa ou infeções graves ativas (ver secção 4.4).

Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Filgotinib só deve ser usado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas em doentes:

- com idade igual ou superior a 65 anos;
- com historial de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular (tais como fumadores ou ex-fumadores que tenham fumado durante um longo período de tempo);
- com fatores de risco de neoplasias malignas (por exemplo, neoplasia maligna atual ou historial de neoplasias malignas).

Medicamentos imunossupressores

A associação do filgotinib com outros imunossupressores potentes tais como ciclosporina, tacrolímus, terapêutica biológica ou outros inibidores das Janus cinases (JAK) não é recomendada, uma vez que não pode ser excluído o risco de imunossupressão aditiva.

Infeções

Foram notificadas infeções, incluindo infeções graves, em doentes tratados com filgotinib. A infeção grave mais frequente notificada com filgotinib foi pneumonia (ver secção 4.8). Entre as infeções oportunistas, foram notificadas com filgotinib, TB, candidíase esofágica e criptococose.

Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar filgotinib em doentes:

- com infeção crónica ou recorrente
- que tenham sido expostos a TB
- com historial de infeção grave ou oportunista
- que tenham residido ou viajado em áreas de TB endémica ou micoses endémicas; ou
- com condições subjacentes que os possam predispor a infeções.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infeção durante e após o tratamento com filgotinib. Caso se desenvolva uma infeção durante o tratamento com o filgotinib, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento com o filgotinib deve ser temporariamente interrompido se o doente não estiver a responder à terapêutica

antimicrobiana padrão. O tratamento com o filgotinib pode ser retomado assim que a infecção estiver controlada.

Uma vez que há uma incidência mais elevada de infecções nos idosos e nas populações diabéticas em geral, deve ter-se precaução no tratamento de idosos e de doentes com diabetes. Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, filgotinib só deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver secção 4.2).

Tuberculose

Os doentes devem ser rastreados quanto à presença de TB antes de iniciar o tratamento com filgotinib. O filgotinib não deve ser administrado em doentes com TB ativa (ver secção 4.3). Em doentes com TB latente, deve ser iniciada terapêutica antimicobacteriana padrão antes de administrar filgotinib.

Os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de TB, incluindo doentes que apresentaram resultado negativo para infecção por TB latente antes de iniciar o tratamento.

Reativação viral

Foram notificados, em estudos clínicos, casos de reativação viral, incluindo casos do vírus herpes (p. ex., herpes zóster) (ver secção 4.8). Em estudos clínicos de artrite reumatoide, o risco de herpes zóster pareceu ser mais elevado em doentes do sexo feminino, doentes asiáticos, doentes com idade ≥ 50 anos, doentes com história médica de herpes zóster, doentes com história médica de doença pulmonar crónica e doentes tratados com filgotinib 200 mg uma vez por dia. Se um doente desenvolver herpes zóster, o tratamento com filgotinib deve ser temporariamente interrompido até o episódio ser resolvido.

Deve-se realizar rastreio de hepatite viral e monitorização quanto à reativação em conformidade com as orientações clínicas, antes de iniciar e durante o tratamento com o filgotinib. Os doentes que apresentaram resultado positivo tanto para o anticorpo da hepatite C como para o ARN do vírus da hepatite C foram excluídos dos estudos clínicos. Os doentes que apresentaram resultado positivo para o antígeno de superfície da hepatite B ou para o ADN do vírus da hepatite B foram excluídos dos estudos clínicos.

Neoplasias malignas

Foram notificados linfomas e outras neoplasias malignas em doentes a receber inibidores das JAK, incluindo filgotinib. Num amplo estudo controlado com tratamento ativo e aleatorizado do tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular, foi observada uma taxa superior de neoplasias malignas, particularmente cancro do pulmão, linfoma e cancro de pele não-melanoma (CPNM) com tofacitinib em comparação com inibidores do TNF.

Em doentes com mais de 65 anos de idade, doentes que sejam fumadores ou ex-fumadores que tenham fumado durante um longo período de tempo, ou que tenham outros fatores de risco de neoplasias malignas (por exemplo, neoplasia maligna atual ou historial de neoplasias malignas), filgotinib só deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Cancro de pele não-melanoma

Foram notificados casos de CPNM em doentes tratados com filgotinib. Recomenda-se a realização de exames periódicos à pele a todos os doentes, especialmente os que apresentam um risco acrescido de cancro de pele.

Alterações hematológicas

Foram notificadas $ANC < 1 \times 10^9$ células/l (ver secção 4.8) e $ALC < 0,5 \times 10^9$ células/l em $\leq 1\%$ dos doentes nos estudos clínicos da artrite reumatoide e em $< 3\%$ dos doentes nos estudos clínicos da colite ulcerosa. O tratamento não deve ser iniciado, ou deve ser temporariamente interrompido, em

doentes com uma ANC $< 1 \times 10^9$ células/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ células/l ou níveis de hemoglobina < 8 g/dl observados durante o controlo de rotina do doente (ver secção 4.2).

Vacinação

A utilização de vacinas vivas durante ou imediatamente antes do tratamento com filgotinib não é recomendada. Recomenda-se que os doentes recebam todas as imunizações, eventualmente em falta, incluindo vacinação profilática contra a zona, em conformidade com as orientações de vacinação atuais, antes de iniciar o tratamento com o filgotinib.

Lípidos

O tratamento com filgotinib foi associado a um aumento, dependente da dose, nos valores dos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total e lipoproteínas de alta densidade (HDL), enquanto os valores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) aumentaram ligeiramente (ver secção 4.8). O colesterol LDL diminuiu para os valores anteriores ao tratamento na maioria dos doentes que iniciaram terapêutica com estatinas durante o tratamento com o filgotinib. O efeito do aumento destes parâmetros lipídicos na mortalidade e morbidade cardiovasculares não foi determinado (ver secção 4.2 para orientações de monitorização).

Acontecimentos cardiovasculares adversos graves (MACE, *major adverse cardiovascular events*)

Foram observados MACE em doentes a tomar filgotinib.

Num amplo estudo controlado com tratamento ativo e aleatorizado do tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular, foi observada uma taxa superior de acontecimentos cardiovasculares adversos graves (MACE), definidos como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, com tofacitinib em comparação com inibidores do TNF.

Por conseguinte, em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, doentes que sejam fumadores ou ex-fumadores que tenham fumado durante um longo período de tempo e doentes com historial de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular, filgotinib só deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Tromboembolia venosa (TEV)

Foram notificados eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em doentes a receber inibidores das JAK, incluindo filgotinib.

Num amplo estudo controlado com tratamento ativo e aleatorizado do tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular, foi observada uma taxa superior de TEV dependente da dose, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), com tofacitinib em comparação com inibidores do TNF.

Em doentes com fatores de risco cardiovascular ou de neoplasias malignas (ver igualmente secção 4.4 “Acontecimentos cardiovasculares adversos graves (MACE)” e “Neoplasias malignas”), filgotinib só deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Em doentes com fatores de risco de TEV conhecidos, excluindo fatores de risco cardiovascular ou de neoplasias malignas, filgotinib deve ser utilizado com precaução. Os fatores de risco de TEV excluindo fatores de risco cardiovascular ou de neoplasias malignas incluem TEV anterior, doentes submetidos a grande cirurgia, imobilização, utilização de contraceptivos hormonais combinados ou terapia de substituição hormonal, perturbação da coagulação hereditária.

Os doentes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com filgotinib para a determinação de alterações no risco de TEV.

Avalie imediatamente os doentes com sinais e sintomas de TEV e descontinúe o filgotinib em doentes com suspeita de TEV, independentemente da dose.

Utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos

Considerando o risco aumentado de MACE, neoplasias malignas, infeções graves e mortalidade por todas as causas em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, tal como observado num amplo estudo aleatorizado com tofacitinib (outro inibidor das JAK), filgotinib só deve ser utilizado nestes doentes se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Conteúdo em lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre o filgotinib

O filgotinib é metabolizado, principalmente, pela carboxilesterase 2 (CES2), a qual pode ser inibida *in vitro* por medicamentos tais como fenofibrato, carvedilol, diltiazem ou sinvastatina. A relevância clínica desta interação é desconhecida.

Efeito do filgotinib sobre outros medicamentos

O filgotinib não é um inibidor ou indutor clinicamente relevante da maioria das enzimas ou transportadores habitualmente envolvidos em interações tais como as enzimas do citocromo P450 (CYP) e as UDP-glucuronosiltransferases (UGT).

Os estudos *in vitro* são inconclusivos relativamente ao potencial do filgotinib para induzir o CYP2B6. A indução *in vivo* não pode ser excluída.

Os estudos *in vitro* são inconclusivos relativamente ao potencial do filgotinib para induzir ou inibir o CYP1A2. Não foram realizados estudos clínicos para investigar interações com substratos do CYP1A2 e, portanto, o potencial efeito *in vivo* da indução e inibição concomitantes do CYP1A2 pelo filgotinib é desconhecido. Recomenda-se precaução quando o filgotinib é coadministrado com substratos do CYP1A2 com uma margem terapêutica estreita.

Num estudo de farmacologia clínica, não houve qualquer efeito na farmacocinética do contraceptivo combinado de etinilestradiol e levonorgestrel quando coadministrado com o filgotinib; portanto, não é necessário qualquer ajuste posológico dos contraceptivos orais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Métodos contraceptivos

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até, pelo menos, 1 semana após conclusão do tratamento com filgotinib.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de filgotinib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Com base nos resultados em animais, o filgotinib pode causar lesão fetal e, portanto, é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se o filgotinib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Portanto, Jyseleca não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Em estudos em animais, observou-se fertilidade diminuída, compromisso da espermatogénese e efeitos histopatológicos nos órgãos reprodutivos dos machos (ver secção 5.3). Os dados de dois estudos clínicos de fase 2 dedicados (MANTA e MANTA RAY, n = 240) para avaliar a segurança testicular humana em homens com doenças artríticas inflamatórias e doenças inflamatórias intestinais não revelou uma diferença entre os grupos de tratamento na proporção de doentes que tiveram uma diminuição igual ou superior a 50% nos parâmetros do esperma, desde o início do estudo, na semana 13 (*endpoint* primário agrupado: filgotinib 6,7%, placebo 8,3%) e na semana 26. Adicionalmente, os dados não mostraram quaisquer alterações relevantes nos níveis de hormonas sexuais nem alteração nos parâmetros do esperma entre os grupos de tratamento desde o início do estudo. Globalmente, estes dados clínicos não sugeriram efeitos na função testicular relacionados com o filgotinib.

Estudos em animais não indicaram efeitos relativamente à fertilidade das fêmeas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do filgotinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados de que foram notificadas tonturas e vertigens durante o tratamento com Jyseleca (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Artrite reumatoide

As reações adversas notificadas mais frequentemente são náuseas (3,5%), infeção das vias respiratórias superiores (IVRS, 3,3%), infeção do trato urinário (ITU, 1,7%), tonturas (1,2%) e linfopenia (1,0%).

Colite ulcerosa

No geral, o perfil de segurança global observado em doentes com colite ulcerosa tratados com filgotinib foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado em doentes com artrite reumatoide.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que se seguem são baseadas em estudos clínicos (Tabela 2). As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabela 2: Reações adversas

Frequência^a	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	
Frequentes	Infeção do trato urinário (ITU) Infeção das vias respiratórias superiores (IVRS)
Pouco frequentes	Herpes zóster Pneumonia Sepsia
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Frequentes	Linfopenia
Pouco frequentes	Neutropenia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Pouco frequentes	Hipercolesterolemia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Tonturas
<i>Distúrbios do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	Vertigens
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	Náuseas
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes	Fósforo no sangue diminuído
Pouco frequentes	Creatina fosfoquinase aumentada no sangue

^a Frequência baseada no período pré-resgate controlado com placebo (semana 12) agrupado dos estudos FINCH 1 e 2, bem como dos estudos DARWIN 1 e 2, para doentes com artrite reumatoide que receberam filgotinib 200 mg. As frequências notificadas no estudo SELECTION em doentes com colite ulcerosa que receberam 200 mg de filgotinib foram em geral consistentes com as notificadas nos estudos da artrite reumatoide.

Alterações laboratoriais

Creatinina

Ocorreu um aumento da creatinina sérica com o tratamento com o filgotinib. Nos estudos de fase 3 (FINCH 1, 2, e 3), o aumento médio (DP), desde o início do estudo, da creatinina sérica foi de 0,07 (0,12) e 0,04 (0,11) mg/dl para o filgotinib 200 mg e 100 mg, respetivamente, à semana 24. Os valores de creatinina médios mantiveram-se dentro do intervalo normal.

Lípidos

O tratamento com o filgotinib foi associado a aumentos dependentes da dose nos valores dos parâmetros lipídicos de colesterol total e de HDL, enquanto os valores de LDL aumentaram ligeiramente. O rácio LDL/HDL permaneceu, de forma geral, inalterado. Foram observadas alterações lipídicas nas primeiras 12 semanas de tratamento com o filgotinib que permaneceram estáveis posteriormente.

Fosfato sérico

Ocorreram diminuições geralmente ligeiras, transitórias ou intermitentes e dependentes da dose nos níveis de fosfato sérico durante o tratamento com filgotinib, as quais apresentaram resolução sem descontinuação do tratamento. Na semana 24 nos estudos de fase 3 (FINCH 1, 2 e 3), foram notificados valores de fosfato sérico inferiores a 2,2 mg/dl (o limite inferior do normal) em 5,3% e 3,8% dos indivíduos a receber filgotinib 200 mg e 100 mg, respetivamente; não foram notificados valores inferiores a 1,0 mg/dl.

Nos estudos de fase 3 controlados com placebo, com DMARDs como tratamento de suporte (FINCH 1 e FINCH 2), durante 12 semanas, foram notificados níveis de fosfato sérico inferiores a 2,2 mg/dl em 1,6%, 3,1% e 2,4% nos grupos de placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg, respetivamente.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Artrite reumatoide

Nos estudos controlados com placebo, com DMARDs como tratamento de suporte (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 e DARWIN 2), a frequência de infecção ao longo de 12 semanas no grupo que recebeu 200 mg de filgotinib foi de 18,1%, comparativamente com 13,3% no grupo que recebeu placebo. No estudo FINCH 3, controlado com MTX, a frequência de infecção, ao longo de 24 semanas, nos grupos que receberam 200 mg de filgotinib, em monoterapia e, filgotinib 200 mg em associação com MTX, foi de 25,2% e de 23,1%, respetivamente, comparativamente com 24,5% no grupo tratado com MTX. A taxa de incidência global de infeções ajustada à exposição (EAIR, *exposure-adjusted incidence rate*) para o grupo que recebeu filgotinib 200 mg nos sete estudos clínicos de fase 2 e 3 (2.267 doentes) foi de 26,5 por 100 doentes-anos de exposição (PYE, *patient-years of exposure*).

Nos estudos controlados com placebo, com DMARDs como tratamento de suporte, a frequência de infecção grave, ao longo de 12 semanas, no grupo que recebeu 200 mg de filgotinib, foi de 1,0%, comparativamente com 0,6% no grupo que recebeu placebo. No estudo FINCH 3, controlado com MTX, a frequência de infecção grave, ao longo de 24 semanas, nos grupos que receberam 200 mg de filgotinib em monoterapia e filgotinib 200 mg em associação com MTX, foi de 1,4% e de 1,0%, respetivamente, comparativamente com 1,0% no grupo que recebeu MTX. A EAIR global de infeções graves para o grupo que recebeu filgotinib 200 mg nos sete estudos clínicos de fase 2 e 3 (2.267 doentes) foi de 1,7 por 100 PYE. A infecção grave mais frequente foi pneumonia. A EAIR de infeções graves permaneceu estável com a exposição a longo prazo.

Nos estudos clínicos da artrite reumatoide, existiu uma incidência mais elevada de infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Nos estudos controlados com placebo, com DMARDs como tratamento de suporte, as frequências de reações adversas medicamentosas (RAMs) infecciosas ao longo de 12 semanas para o grupo que recebeu 200 mg de filgotinib, comparativamente com o grupo que recebeu placebo, foram as seguintes: IVRS (3,3% *versus* 1,8%), ITU (1,7% *versus* 0,9%), pneumonia (0,6% *versus* 0,4%) e herpes zóster (0,1% *versus* 0,3%). A maioria dos acontecimentos de herpes zóster envolveu um único dermatómo e não foram graves. A EAIR global de herpes zóster nos sete estudos clínicos de fase 2 e 3 (2267 e 1647 doentes no total para 200 mg e 100 mg, respetivamente) foi de 1,6 e 1,1 por 100 PYE no grupo de 200 mg e no grupo de 100 mg, respetivamente.

Colite ulcerosa

Os tipos de infeções graves nos estudos clínicos da colite ulcerosa foram geralmente semelhantes aos notificados nos estudos clínicos da artrite reumatoide com grupos de tratamento com filgotinib em monoterapia.

Nos dois estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infeções graves foi de 0,6% no grupo de 200 mg de filgotinib, 1,1% no grupo de 100 mg de filgotinib e 1,1% no grupo do placebo. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infeções graves no grupo de 200 mg de filgotinib foi de 1%, comparativamente a 0% no respetivo grupo de placebo. No grupo de 100 mg de filgotinib do estudo de manutenção, a frequência de infeções graves foi de 1,7%, comparativamente a 2,2% no respetivo grupo de placebo.

Infeções oportunistas (excluindo TB)

Nos estudos clínicos controlados com placebo da artrite reumatoide, com DMARDs como tratamento de suporte, não houve quaisquer infeções oportunistas ao longo de 12 semanas no grupo que recebeu 200 mg de filgotinib nem no grupo que recebeu placebo. No estudo FINCH 3, controlado com MTX, a frequência de infeções oportunistas, ao longo de 24 semanas, foi de 0, 0,2% e 0 nos grupos que receberam 200 mg de filgotinib em monoterapia, filgotinib 200 mg em associação com MTX e MTX,

respetivamente. A EAIR global de infeções oportunistas para o grupo que recebeu filgotinib 200 mg nos sete estudos clínicos da artrite reumatoide de fase 2 e 3 (2267 doentes) foi de 0,1 por 100 PYE.

Náuseas

As náuseas foram, geralmente, transitórias e notificadas durante as primeiras 24 semanas de tratamento com filgotinib.

Creatina fosfocinase

Ocorreram aumentos na creatina fosfocinase (CPK, *creatine phosphokinase*), dependentes da dose, nas primeiras 12 semanas de tratamento com filgotinib, permanecendo estáveis posteriormente. Nos estudos de fase 3 (FINCH 1, 2, e 3), o aumento médio (DP), desde o início do estudo, da CPK foi de -16 (449), 61 (260) e 33 (80) U/l para placebo, filgotinib 200 mg e 100 mg, respetivamente, à semana 24.

Nos estudos de fase 3 controlados com placebo, com DMARDs como tratamento de suporte (FINCH 1 e FINCH 2), durante 12 semanas, foram notificados aumentos da CPK $> 5 \times$ o limite superior do normal (LSN) em 0,5%, 0,3% e 0,3% nos doentes dos grupos que receberam placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg, respetivamente. A maioria dos aumentos $> 5 \times$ LSN não exigiu qualquer descontinuação do tratamento.

Experiência dos estudos a longo prazo

Artrite reumatoide

No estudo a longo prazo DARWIN 3, os doentes incluídos no estudo DARWIN 1 (N=497) receberam filgotinib uma vez por dia durante um período mediano de 5,3 anos e os doentes inicialmente incluídos no estudo DARWIN 2 (N=242) receberam filgotinib uma vez por dia durante um período mediano de 5,6 anos. No estudo de extensão a longo prazo FINCH 4, 1530 doentes receberam filgotinib 200 mg uma vez por dia e 1199 doentes receberam filgotinib 100 mg uma vez por dia durante um período mediano de 1,5 anos. O perfil de segurança do filgotinib foi semelhante ao dos estudos de fase 2 e de fase 3.

Colite ulcerosa

No estudo de extensão de longo prazo (SELECTION LTE) em doentes que participaram no estudo SELECTION, os doentes receberam 200 mg de filgotinib (N = 871), 100 mg de filgotinib (N = 157) ou placebo (N = 133) durante períodos medianos de 55, 36 e 32 semanas, respetivamente. O perfil de segurança do filgotinib foi semelhante ao dos estudos SELECTION de indução e de manutenção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

O filgotinib foi administrado em estudos clínicos através de administrações únicas, uma vez por dia, até um máximo de 450 mg, sem toxicidade dose-limitante. As reações adversas foram comparáveis às observadas com doses mais baixas e não foram identificadas toxicidades específicas. Dados farmacocinéticos, após uma dose única de 100 mg de filgotinib em indivíduos saudáveis, indicam que aproximadamente 50% da dose administrada é eliminada nas 24 horas seguintes à administração da dose e que 90% da dose é eliminada num espaço de 72 horas. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a sinais e sintomas de reações adversas. O tratamento da sobredosagem com filgotinib consiste em medidas de suporte gerais, incluindo monitorização dos sinais vitais, bem como observação do estado clínico do doente. Não se sabe se o filgotinib pode ser removido por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores das cinases associadas a Janus (JAK), código ATC: L04AF04

Mecanismo de ação

O filgotinib é um inibidor competitivo e reversível da adenosina trifosfato (ATP, *adenosine triphosphate*) da família JAK. As JAK são enzimas intracelulares que transmitem sinais originados por interações de citocinas ou fatores de crescimento com recetores na membrana celular. A JAK1 é importante na modulação dos sinais de citocinas inflamatórias, a JAK2 é importante na modulação da mielopoiese e da eritropoiese e a JAK3 desempenha funções críticas na homeostase imunológica e na linfopoiese. Na via de sinalização, as JAK fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STATs, *signal transducers and activators of transcription*) que modulam a atividade intracelular, incluindo a expressão de genes. O filgotinib modula estas vias de sinalização prevenindo a fosforilação e ativação dos STATs. Nos ensaios bioquímicos, o filgotinib inibiu preferencialmente a atividade da JAK1 e demonstrou uma potência > 5 vezes superior para a JAK1 em detrimento da JAK2, JAK3 e TYK2. Em ensaios com células humanas, o filgotinib inibiu preferencialmente a sinalização mediada pela JAK1/JAK3 a jusante dos recetores de citocinas heterodiméricos da interleucina (IL)-2, IL-4 e IL-15, a IL-6 mediada pela JAK1/2 e os interferões tipo I mediados por JAK1/TYK2, com seletividade funcional em detrimento de recetores de citocinas que sinalizam através dos pares de JAK2 ou JAK2/TYK2. O metabolito primário do filgotinib, GS-829845, foi aproximadamente 10 vezes menos ativo do que o filgotinib em ensaios *in vitro*, exibindo a mesma atividade inibitória preferencial para a JAK1. Num modelo *in vivo* de rato, o efeito farmacodinâmico global foi predominantemente impulsionado pelo metabolito.

Efeitos farmacodinâmicos

Inibição da fosforilação do STAT1 induzida pela IL-6

A administração do filgotinib resultou numa inibição, dependente da dose, da fosforilação do STAT1 induzida pela IL-6 no sangue total de indivíduos saudáveis. A administração do filgotinib não afetou a fosforilação do STAT5 induzida por GM-CSF associada a JAK2.

Imunoglobulinas

Nos estudos FINCH 1, 2 e 3, a mediana e os intervalos interquartil para valores séricos de IgG, IgM e IgA permaneceram, amplamente, dentro dos intervalos de referência normais durante 24 semanas de tratamento com filgotinib em doentes com artrite reumatoide e durante 58 semanas de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Efeitos hematológicos

Nos estudos FINCH 1, 2 e 3 em doentes com artrite reumatoide, o tratamento com filgotinib foi associado a um aumento ligeiro e transiente da ALC média que permaneceu dentro dos intervalos de referência normais e que gradualmente regressou a valores iguais ou aproximados aos valores do início do estudo, com a continuação do tratamento, à semana 12. Nos estudos FINCH 1, 2 e 3, os valores medianos de hemoglobina permaneceram estáveis dentro do intervalo normal durante 24 semanas de tratamento com filgotinib. Ocorreu uma pequena diminuição nas medianas das contagens das plaquetas nas primeiras 4 semanas de tratamento com filgotinib, permanecendo estáveis, posteriormente, durante 24 semanas. As medianas das contagens das plaquetas mantiveram-se dentro do intervalo normal.

No estudo SELECTION, em doentes com colite ulcerosa, os valores medianos de hemoglobina permaneceram estáveis durante 58 semanas de tratamento com filgotinib.

Proteína C reativa

Foram observadas diminuições na proteína C reativa (PCR) sérica, 2 semanas logo após o início do tratamento com filgotinib e mantiveram-se durante 24 semanas de tratamento em doentes com artrite reumatoide e durante 58 semanas de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

A eficácia e a segurança do filgotinib, uma vez por dia, foram avaliadas em três estudos de fase 3 (FINCH 1, 2 e 3). Estes foram estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, diagnosticada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR, *American College of Rheumatology*)/Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR, *European League Against Rheumatism*) 2010.

O FINCH 1 foi um estudo de 52 semanas com 1755 doentes com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada ao MTX. Os doentes receberam 200 mg de filgotinib, uma vez por dia, 100 mg de filgotinib, uma vez por dia, adalimumab a cada 2 semanas ou placebo, todos adicionados a uma terapêutica de suporte contínua com MTX. Na semana 24, os doentes que recebiam placebo foram realeatorizados para 100 mg ou 200 mg de filgotinib, uma vez por dia, até à semana 52. O critério de avaliação primário foi a proporção de doentes que alcançou uma resposta ACR20 à semana 12.

O FINCH 2 foi um estudo de 24 semanas com 448 doentes com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada a bDMARDs. Os doentes receberam 200 mg de filgotinib, uma vez por dia, 100 mg de filgotinib, uma vez por dia, ou placebo, todos com uma dose de suporte contínua de DMARD(s) sintético(s) convencionais [csDMARD(s): MTX, hidroxicloroquina, sulfassalazina ou leflunomida]. O critério de avaliação primário foi a proporção de doentes que alcançou uma resposta ACR20 à semana 12.

O FINCH 3 foi um estudo de 52 semanas com 1249 doentes com artrite reumatoide sem tratamento prévio com MTX. Os doentes receberam 200 mg de filgotinib, uma vez por dia, em associação com MTX, uma vez por semana, 100 mg de filgotinib, uma vez por dia, em associação com MTX uma vez por semana, 200 mg de filgotinib (monoterapia), uma vez por dia, ou MTX (monoterapia), uma vez por semana. O critério de avaliação primário foi a proporção de doentes que alcançou uma resposta ACR20 à semana 24.

Resposta clínica

Para ACR20, à semana 2, foram observadas taxas de resposta mais elevadas comparativamente ao placebo ou ao MTX, e estas respostas mantiveram-se até à semana 52.

O tratamento com 200 mg de filgotinib resultou em melhorias em todos os componentes individuais da resposta ACR, incluindo contagens das articulações dolorosas e tumefactas, avaliação global do doente e do médico, Índice de incapacidade do Questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*), avaliação da dor e PCR (quantificada por alta sensibilidade), comparativamente com placebo ou MTX. Em dois dos estudos de fase 3 (FINCH 1 e FINCH 2), a comparação (*versus* placebo) foi realizada em adição a MTX ou csDMARD(s) (ver acima).

Baixa atividade da doença e remissão

Nos estudos de fase 3, uma proporção significativamente mais elevada de doentes tratados com 200 mg de filgotinib, em associação com MTX ou outro csDMARD alcançou uma baixa atividade de doença e/ou remissão [DAS28-PCR (*Disease Activity Score-C Reactive Protein*) $\leq 3,2$ e DAS28-PCR $< 2,6$] às semanas 12 e 24, comparativamente com placebo ou MTX. Filgotinib 200 mg foi não inferior a adalimumab à semana 12 para DAS28-PCR $\leq 3,2$ no FINCH 1 (Tabela 3).

Tabela 3: Resposta clínica às semanas 12, 24 e 52 nos estudos FINCH 1, 2 e 3

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Sem tratamento prévio com MTX			
Tratamento	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semana											
ACR20 (percentagem de doentes)											
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 (percentagem de doentes)											
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 (percentagem de doentes)											
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 (percentagem de doentes)											
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 (percentagem de doentes)											
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, alteração desde o início do estudo (média)											
12	-26,0†††	-23,3†††	-23,5	-20,3	-26,2†††	-23,8†††	-17,3	-27,8†††	-26,1†††	-27,5†††	-22,7
24	-30,6†††	-28,6†††	-28,4	-26,3	-30,9†††	-27,8††	-25,4	-31,3†††	-30,0†††	-31,3†††	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	—	—	—	—	-33,8†††	-31,9†	-33,6†††	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: DMARD biológico; csDMARD: DMARD convencional sintético; DMARD: medicamento para a artrite reumatoide modificador da doença; IR: doentes com resposta inadequada (*inadequate responder*); FIL: filgotinib; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX para FINCH 3) (diferença estatisticamente significativa com ajuste para multiplicidade).

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

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ versus adalimumab para FINCH 1 (teste de não inferioridade, diferença estatisticamente significativa com ajuste para multiplicidade) (analisado apenas para comparações por pares DAS28-PCR ≤ 3,2 e < 2,6).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ versus adalimumab para FINCH 1 (testes de não inferioridade, valor de p nominal) (analisado apenas para comparações por pares DAS28-PCR ≤ 3,2 e < 2,6).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ versus adalimumab para FINCH 1 (testes de superioridade, valor de p nominal) (analisado apenas para ACR20/50/70 e para comparações por pares DAS28-PCR ≤ 3,2 e < 2,6).

Nota: as comparações foram realizadas sobre a adição do tratamento à terapêutica de suporte com MTX (FINCH 1) ou csDMARD(s) (FINCH 2).

Resposta radiográfica

Foi avaliada a inibição da progressão do dano estrutural da articulação utilizando o Índice de Sharp Total modificado (mTSS, *modified Total Sharp Score*) e os respetivos componentes, a pontuação da erosão e o índice de diminuição do espaço articular, às semanas 24 e 52 no FINCH 1 e no FINCH 3.

Em doentes que tiveram uma resposta inadequada ao MTX, o tratamento com filgotinib em associação com MTX resultou numa inibição estatisticamente significativa da progressão de danos estruturais da

articulação, comparativamente com placebo em associação com MTX, à semana 24 (Tabela 4). As análises das pontuações de erosão e o índice de diminuição do espaço articular foram consistentes com as pontuações globais.

Tabela 4: Resposta radiográfica às semanas 24 e 52 nos estudos FINCH 1 e 3

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Sem tratamento prévio com MTX			
Tratamento	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 de Sharp Total modificado (mTSS), alteração média (DP) desde o início do estudo								
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)
Proporção de doentes sem progressão radiográfica^a								
24	88%**	86%	86%	81%	81%†	77%	83%†	72%
52	88%	81%	82%	—	81%††	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; IR: doentes com resposta inadequada (*inadequate responder*); FIL: filgotinib; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

a Sem progressão definido como alteração na mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (diferença estatisticamente significativa com ajuste para multiplicidade).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX para o FINCH 3) (valor de p nominal).

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

O tratamento com 200 mg de filgotinib resultou numa melhoria significativa na função física, medida por uma alteração desde o início do estudo no HAQ-DI (Tabela 5).

Tabela 5: Alteração média desde o início do estudo no HAQ-DI às semanas 12, 24 e 52 nos estudos FINCH 1, 2 e 3

	Alteração média desde o início do estudo										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Sem tratamento prévio com MTX-			
Tratamento	FIL 200 mg	FIL 100 mg	AD A	PB O	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PB O	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semana											
Índice de incapacidade do Questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI)											
Pontuação no início do estudo	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

Tratamento	Alteração média desde o início do estudo										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Sem tratamento prévio com MTX-			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	AD A	PB O	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PB O	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
24	- 0,82 ^{†††}	- 0,75 ^{†††}	- 0,78	- 0,62	- 0,75 ^{†††}	-0,60 ^{††}	- 0,42	- 0,94 ^{***}	-0,90 ^{**}	-0,89 [†]	-0,79
52	-0,93	-0,85	- 0,85	-	-	-	-	- 1,00 ^{†††}	-0,97	-0,95 [†]	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: DMARD biológico; csDMARD: DMARD convencional sintético; DMARD: fármaco para a artrite reumatoide modificador da doença; IR: doentes com resposta inadequada (*inadequate responder*); FIL: filgotinib; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (diferença estatisticamente significativa com ajuste para multiplicidade).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX para o FINCH 3) (valor de p nominal).

Os resultados no estado de saúde foram avaliados pelo Questionário do Estado de saúde abreviado (SF-36, *Short Form health survey*). Os doentes tratados com 200 mg de filgotinib em associação com MTX ou outro csDMARD demonstraram uma melhoria numericamente superior, desde o início do estudo, na pontuação resumida da componente física do SF-36, bem como na fadiga conforme avaliação do resultado do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-Fatigue (FACIT-Fadiga), às semanas 12 e 24, comparativamente com o placebo em associação com MTX/csDMARD ou MTX.

Eficácia a longo prazo

O Estudo DARWIN 3 foi um estudo de extensão em regime aberto e de longo prazo de doentes que participaram num dos estudos originais DARWIN 1 ou DARWIN 2 (filgotinib versus placebo, com ou sem MTX) e que continuariam a beneficiar do tratamento com filgotinib na opinião do investigador. Foram incluídos 739 doentes no total. A duração média do seguimento foi de 5,4 anos com um máximo de 8 anos. A utilização concomitante de MTX em qualquer ponto temporal durante o DARWIN 3 foi reportada em 70% dos indivíduos.

Na semana 396, as taxas de respostas ACR20/50/70 foram de 87,3%/65,4%/47,8% em doentes que permaneceram tratados com filgotinib com ou sem MTX (N = 228/739). As taxas de baixa atividade da doença — DAS28 (PCR) $\leq 3,2$ — e remissão clínica — DAS28 (PCR) $< 2,6$ — foram de 75,5% e 62,8% na semana 396 em doentes que permaneceram tratados com filgotinib com ou sem MTX (N = 196/739).

Colite ulcerosa

A eficácia e a segurança do filgotinib uma vez por dia foram avaliadas num estudo combinado de fase 2b/3 aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo (SELECTION) em doentes com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação da Mayo Clinic entre 6 e 12; subpontuação endoscópica ≥ 2 ; subpontuação de hemorragia retal ≥ 1 ; subpontuação de frequência de evacuações ≥ 1 ; e subpontuação de avaliação global pelo médico ≥ 2). O estudo SELECTION incluiu dois estudos de indução (UC-1 e UC-2) seguidos de um estudo de manutenção (UC-3), com uma duração total de 58 semanas de terapêutica. Os doentes foram autorizados a utilizar doses estáveis de terapêuticas concomitantes para a colite ulcerosa, incluindo aminossalicilatos orais, corticosteroides orais (dose equivalente de prednisona até 30 mg/dia) e imunomoduladores (azatioprina, 6-MP ou metotrexato).

O UC-1 foi um estudo de indução de 11 semanas em 659 doentes com colite ulcerosa sem tratamento prévio com terapêutica biológica e que apresentaram uma resposta inadequada, uma perda de resposta ou uma intolerância com corticosteroides ou imunomoduladores. Os doentes receberam 200 mg de filgotinib uma vez por dia (N = 245), 100 mg de filgotinib uma vez por dia (N = 277) ou placebo (N = 137). No início do estudo, 56% dos doentes tinham uma subpontuação endoscópica de 3; 24% estavam a receber apenas corticosteroides orais, 23% estavam a receber apenas imunomoduladores, 7% estavam a receber corticosteroides e imunomoduladores e 47% não estavam a receber corticosteroides nem imunomoduladores.

O UC-2 foi um estudo de indução de 11 semanas em 689 doentes com colite ulcerosa e experiência prévia com terapêutica biológica e que apresentaram uma resposta inadequada, uma perda de resposta ou uma intolerância com um bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF) ou vedolizumab. Os doentes receberam 200 mg de filgotinib uma vez por dia (N = 262), 100 mg de filgotinib uma vez por dia (N = 285) ou placebo (N = 142). No início do estudo, 78% dos doentes tinham uma subpontuação endoscópica de 3; 85% tiveram uma experiência falhada com pelo menos um bloqueador do TNF, 52% tiveram uma experiência falhada com vedolizumab e 43% tiveram uma experiência prévia falhada com pelo menos um bloqueador do TNF e vedolizumab; 36% estavam a receber apenas corticosteroides orais, 13% estavam a receber apenas imunomoduladores, 10% estavam a receber corticosteroides e imunomoduladores e 41% não estavam a receber corticosteroides nem imunomoduladores.

O *endpoint* primário para os estudos UC-1 e UC-2 foi a proporção de doentes que alcançaram remissão clínica na semana 10. A remissão clínica foi definida como uma subpontuação endoscópica da MCS de 0 ou 1 (a subpontuação endoscópica de 0 é definida como normal ou doença inativa e a subpontuação endoscópica de 1 é definida como presença de eritema, padrão vascular diminuído e ausência de friabilidade), subpontuação de hemorragia retal de 0 (sem hemorragia retal) e pelo menos uma diminuição de um ponto na subpontuação da frequência de evacuações desde o início do estudo para alcançar 0 ou 1. Os *endpoints* de eficácia secundários mais importantes incluíram remissão da MCS, remissão endoscópica e remissão histológica na semana 10.

O UC-3 foi um estudo de manutenção de 47 semanas em 558 doentes com colite ulcerosa que alcançaram resposta clínica ou remissão na semana 10 do tratamento com filgotinib no estudo UC-1 (N = 320) ou UC-2 (N = 238). A resposta clínica foi definida como uma diminuição na MCS ≥ 3 pontos e uma diminuição $\geq 30\%$ desde o início do estudo, com uma diminuição simultânea na subpontuação de hemorragia retal ≥ 1 ponto ou uma subpontuação de hemorragia retal absoluta de 0 ou 1. Os doentes foram realeatorizados na semana 11 para receberem as respetivas doses de indução de filgotinib ou de placebo até à semana 58. Tal como nos estudos UC-1 e UC-2, os doentes foram autorizados a utilizar doses estáveis de imunomoduladores ou aminossalicilatos orais; no entanto, era necessária a redução gradual dos corticosteroides três semanas depois de entrar neste estudo. O *endpoint* primário foi a proporção de doentes que alcançaram remissão clínica na semana 58. Os *endpoints* de eficácia secundários mais importantes foram a remissão da MCS, remissão clínica sustentada, remissão clínica sem corticosteroides aos 6 meses, remissão endoscópica e remissão histológica na semana 58.

Resultados clínicos

Nos estudos UC-1 e UC-2, uma proporção significativamente maior de doentes que receberam 200 mg de filgotinib alcançou remissão clínica na semana 10 comparativamente com placebo (Tabela 6). Uma proporção significativamente maior de doentes sem tratamento prévio com terapêutica biológica (UC-1) que receberam 200 mg de filgotinib alcançou remissão da MCS, remissão endoscópica e remissão histológica na semana 10 comparativamente com placebo (Tabela 6).

A eficácia no grupo de 100 mg de filgotinib, comparativamente a placebo, não foi estatisticamente significativa na semana 10 em nenhum dos estudos UC-1 e UC-2.

Tabela 6: Proporção de doentes que alcançam os *endpoints* de eficácia na semana 10 nos estudos de indução UC-1 e UC-2

<i>Endpoint</i> n (%)	UC-1 Sem tratamento prévio com terapêutica biológica N = 659			UC-2 Experiência prévia com terapêutica biológica ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Diferença entre tratamentos e IC de 95%	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Diferença entre tratamentos e IC de 95%
Remissão clínica ^b	64 (26,1%)	21 (15,3%)	10,8% (2,1%, 19,5%) <i>p</i> = 0,0157	30 (11,5%)	6 (4,2%)	7,2% (1,6%, 12,8%) <i>p</i> = 0,0103
Sem sucesso com TNF e vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Remissão da MCS ^d	60 (24,5%)	17 (12,4%)	12,1% (3,8%, 20,4%) <i>p</i> = 0,0053	25 (9,5%)	6 (4,2%)	5,3% (-0,1%, 10,7%)
Remissão endoscópica ^e	30 (12,2%)	5 (3,6%)	8,6% (2,9%, 14,3%) <i>p</i> = 0,0047	9 (3,4%)	3 (2,1%)	1,3% (-2,5%, 5,1%)
Remissão histológica ^f	86 (35,1%)	22 (16,1%)	19,0% (9,9%, 28,2%) <i>p</i> < 0,0001	52 (19,8%)	12 (8,5%)	11,4% (4,2%, 18,6%)

IC: Intervalo de confiança; FIL: filgotinib; MCS: Pontuação da Mayo Clinic (Mayo Clinic Score).

a Experiência prévia com terapêutica biológica = Doentes que demonstraram previamente uma resposta inadequada, uma perda de resposta ou uma intolerância a um bloqueador do TNF ou a vedolizumab.

b *Endpoint* primário. A remissão clínica foi definida como uma subpontuação endoscópica da MCS de 0 ou 1 (subpontuação endoscópica de 0 definida como normal ou doença inativa e subpontuação de 1 definida como presença de eritema, padrão vascular diminuído e ausência de friabilidade), subpontuação de hemorragia retal de 0 (sem hemorragia retal) e pelo menos uma diminuição de um ponto na subpontuação da frequência de evacuações desde o início do estudo para alcançar 0 ou 1.

c Análise de subgrupos baseada nos doentes sem sucesso de tratamentos prévios com um bloqueador do TNF e vedolizumab.

d A remissão da MCS foi definida como MCS ≤ 2 sem qualquer subpontuação individual > 1.

e A remissão endoscópica foi definida como subpontuação endoscópica da MCS de 0.

f A remissão histológica foi avaliada utilizando as pontuações histológicas de Geboes e definida como Grau 0 de ≤ 0,3, Grau 1 de ≤ 1,1, Grau 2a de ≤ 2A.3, Grau 2b de 2B.0, Grau 3 de 3,0, Grau 4 de 4,0, e Grau 5 de 5,0.

A proporção de doentes nos estudos UC-1 e UC-2 que alcançaram uma resposta clínica foi de 66,5% e 53,1%, respetivamente, para doentes que receberam 200 mg de filgotinib, comparativamente a 46,7% e 17,6%, respetivamente, para doentes que receberam placebo na semana 10.

No estudo de manutenção (UC-3), uma proporção significativamente maior de doentes que receberam 200 mg de filgotinib ou 100 mg de filgotinib alcançou remissão clínica na semana 58, comparativamente a placebo. A proporção de doentes que alcançaram remissão clínica é apresentada na Tabela 7. Uma proporção significativamente maior de doentes que receberam 200 mg de filgotinib alcançou remissão da MCS, remissão clínica sustentada, remissão clínica sem corticosteroides aos 6 meses, remissão endoscópica e remissão histológica na semana 58, comparativamente a placebo.

Os principais resultados de eficácia secundários para o tratamento com 100 mg de filgotinib, comparativamente a placebo, não foram estatisticamente significativos na semana 58.

Tabela 7: Proporção de doentes que alcançam os *endpoints* de eficácia na semana 58 no estudo de manutenção UC-3

Endpoint n (%)	Indução FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Diferença entre tratamentos e IC de 95%
Remissão clínica^{a b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%, 35,9%) $p < 0,0001$
Sem tratamento prévio com terapêutica biológica	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Experiência prévia com terapêutica biológica	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Remissão da MCS^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%, 35,0%) $p < 0,0001$
Remissão clínica sustentada^{d b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%, 20,6%) $p = 0,0024$
Sem tratamento prévio com terapêutica biológica	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Experiência prévia com terapêutica biológica	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
Remissão clínica sem corticosteroides aos 6 meses^{e b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%, 33,9%) $p = 0,0055$
Sem tratamento prévio com terapêutica biológica	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Experiência prévia com terapêutica biológica	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Remissão endoscópica^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%, 17,1%) $p = 0,0157$
Remissão histológica^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%, 35,2%) $p < 0,0001$

IC: Intervalo de confiança; FIL: filgotinib; MCS: Pontuação da Mayo Clinic (Mayo Clinic Score).

- a *Endpoint* primário. A remissão clínica foi definida como uma subpontuação endoscópica da MCS de 0 ou 1 (subpontuação endoscópica de 0 definida como normal ou doença inativa e subpontuação de 1 definida como presença de eritema, padrão vascular diminuído e ausência de friabilidade), subpontuação de hemorragia retal de 0 (sem hemorragia retal) e pelo menos uma diminuição de um ponto na subpontuação da frequência de evacuações desde o início da indução para alcançar 0 ou 1.
- b Análise de subgrupos baseada na participação dos doentes no estudo UC-1 (sem tratamento prévio com terapêutica biológica) ou UC-2 (experiência prévia com terapêutica biológica; bloqueador do TNF e/ou vedolizumab).
- c A remissão da MCS foi definida como MCS ≤ 2 sem qualquer subpontuação individual > 1 .
- d A remissão clínica sustentada foi definida como remissão clínica em ambas as semanas 10 e 58.
- e A remissão clínica sem corticosteroides aos 6 meses foi definida como remissão clínica na semana 58 em doentes que estavam a ser tratados com corticosteroides no início do estudo UC-3 e que não receberam corticosteroides durante pelo menos 6 meses antes da semana 58.
- f A remissão endoscópica foi definida como subpontuação endoscópica da MCS de 0.
- g A remissão histológica foi avaliada utilizando as pontuações histológicas de Geboes e definida como Grau 0 de $\leq 0,3$, Grau 1 de $\leq 1,1$, Grau 2a de $\leq 2A.3$, Grau 2b de 2B.0, Grau 3 de 3,0, Grau 4 de 4,0, e Grau 5 de 5,0.

Resposta endoscópica

A resposta endoscópica foi definida com uma subpontuação endoscópica de 0 ou 1. A proporção de doentes nos estudos UC-1 e UC-2 que alcançaram uma resposta endoscópica foi de 33,9% e 17,2%, respetivamente, para doentes que receberam 200 mg de filgotinib, comparativamente a 20,4% e 7,7%, respetivamente, para doentes que receberam placebo, na semana 10. No estudo UC-3, 40,7% dos doentes que receberam 200 mg de filgotinib *versus* 15,3% dos doentes que receberam placebo alcançaram uma resposta endoscópica na semana 58.

Resultados de qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL)

Os doentes que receberam 200 mg de filgotinib notificaram aumentos (melhorias) nas pontuações totais e de todos os quatro domínios dos sintomas intestinais do Questionário da doença inflamatória intestinal ([*Intestinal Bowel Disease Questionnaire*] [IBDQ], função sistémica, função emocional e função social) na semana 10 dos estudos UC-1 e UC 2, e na semana 58 do estudo UC-3.

Estudo de extensão de longo prazo

Os doentes que não alcançaram uma resposta ou remissão clínica na semana 10 dos estudos UC-1 ou UC-2 tiveram a opção de receber 200 mg de filgotinib em regime aberto no estudo SELECTION LTE. Depois de 12 semanas de tratamento adicional com 200 mg de filgotinib no estudo SELECTION LTE, a proporção de doentes dos estudos UC-1 e UC-2 que alcançaram uma remissão da MCS parcial foi de 17,1% (12/70) e 16,7% (15/90), respetivamente, e foi alcançada uma resposta da MCS parcial por 65,7% (46/70) e 62,2% (56/90), respetivamente. A remissão da MCS parcial foi definida como MCS parcial ≤ 1 e a resposta da MCS parcial foi definida como uma redução ≥ 2 na MCS parcial e pelo menos uma redução de 30% desde a pontuação no início da indução, acompanhada de uma diminuição ≥ 1 na subpontuação de hemorragia retal ou uma pontuação de hemorragia retal absoluta de 0 ou 1.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com filgotinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da artrite idiopática crónica (incluindo artrite reumatoide, espondiloartrite anquilosante, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil) e na colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o filgotinib foi absorvido rapidamente e a respetiva concentração plasmática máxima mediana foi observada 2 a 3 horas pós-dose, após várias administrações de dose; as concentrações plasmáticas máximas medianas do respetivo metabolito primário GS-829845 foram observadas 5 horas pós-dose, após várias administrações de dose. A exposição (AUC, *area under the curve*) e a concentração máxima ($C_{\text{máx.}}$) do filgotinib e GS-829845 foram similares em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com artrite reumatoide e colite ulcerosa. A exposição (AUC) e a $C_{\text{máx.}}$ do filgotinib e GS-829845 são proporcionais à dose no intervalo de doses terapêuticas. São atingidas concentrações estáveis do filgotinib em 2 - 3 dias com acumulação negligenciável após administração, uma vez por dia. São atingidas concentrações estáveis de GS-829845 em 4 dias com acumulação aproximadamente 2 vezes superior, após administração do filgotinib, uma vez por dia.

Não houve diferenças clinicamente relevantes na exposição quando o filgotinib foi administrado juntamente com uma refeição com elevado ou baixo teor de gorduras, comparativamente com a administração em jejum. O filgotinib pode ser administrado com ou sem alimentos.

As exposições em estado estacionário de filgotinib e GS-829845 são fornecidos na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros farmacocinéticos de múltiplas doses de filgotinib e GS-829845 após administração oral de 200 mg de filgotinib com ou sem alimentos em populações de doentes

Parâmetro Média (%CV)	Artrite reumatoide ^a		Colite ulcerosa ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
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 variação.

a De análises farmacocinéticas intensivas dos estudos FINCH 1, FINCH 2 e FINCH 3 em doentes com artrite reumatoide que recebem 200 mg de filgotinib, uma vez por dia.

b De análises farmacocinéticas intensivas do estudo SELECTION em doentes com colite ulcerosa que recebem 200 mg de filgotinib, uma vez por dia.

c N=37

d N=33

e N=13

f N=12

g N=11

Distribuição

A ligação do filgotinib e do GS-829845 às proteínas plasmáticas humanas é baixa (55 - 59% e 39 - 44% de ligação, respetivamente). A razão sangue/plasma do filgotinib variou entre 0,85 e 1,1, indicando ausência de distribuição preferencial do filgotinib e do GS-829845 para as células sanguíneas. O filgotinib e o GS-829845 são substratos do transportador da glicoproteína P (gp-P).

Biotransformação

O filgotinib é extensivamente metabolizado, com aproximadamente 9,4% e 4,5%, de uma dose administrada por via oral, recuperada como filgotinib inalterado na urina e nas fezes, respetivamente. O filgotinib é principalmente metabolizado pela CES2 e, em menor extensão, pela CES1. Tanto a CES2 como a CES1 formam o GS-829845, um metabolito circulante ativo que é aproximadamente 10 vezes menos potente do que o composto-mãe. Num estudo de farmacologia clínica, o filgotinib e o GS-829845 foram responsáveis pela maioria da radioatividade circulante no plasma (2,9% e 92%, respetivamente). Não foram identificados outros metabolitos principais.

Uma vez que tanto o filgotinib como o GS-829845 contribuem para a eficácia, as suas exposições foram combinadas num único parâmetro, AUC_{ef}. A AUC_{ef} é a soma das AUC do filgotinib e do GS-829845, corrigida quanto aos respetivos pesos moleculares e potências.

Eliminação

Aproximadamente 87% da dose administrada foi eliminada na urina como filgotinib e respetivos metabolitos, enquanto 15% da dose foi eliminada nas fezes. O GS-829845 foi responsável por aproximadamente 54% e 8,9% da dose recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. As semividas terminais médias do filgotinib e do GS-829845 foram de aproximadamente 7 e 19 horas, respetivamente.

Outras populações especiais

Peso, sexo, raça e idade

O peso corporal, o sexo, a raça e a idade não tiveram um efeito clinicamente relevante na farmacocinética (AUC) do filgotinib ou do GS-829845.

Idosos

Não houve diferenças clinicamente relevantes nas exposições médias do filgotinib e do GS-829845 (AUC e $C_{\text{máx}}$) em doentes idosos com idade ≥ 65 anos comparativamente com doentes adultos com idade < 65 anos.

Compromisso renal

A farmacocinética do filgotinib e do GS-829845 não foi afetada em indivíduos com compromisso renal ligeiro (ClCr entre 60 e < 90 ml/min). Foram observados aumentos nas exposições (AUC) do filgotinib, do GS-829845 e AUC_{ef} combinada (≤ 2 vezes) em indivíduos com compromisso renal moderado (ClCr entre 30 e < 60 ml/min). Em indivíduos com compromisso renal grave (ClCr entre 15 e < 30 ml/min), a exposição do filgotinib (AUC) aumentou 2,2 vezes e a exposição do GS-829845 aumentou significativamente 3,5 vezes originando um aumento de 3 vezes na AUC_{ef}. A farmacocinética do filgotinib não foi estudada em indivíduos com doença renal em fase terminal (ClCr < 15 ml/min).

Compromisso hepático

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nas exposições (AUC) do filgotinib e do GS-829845 individualmente, nem na respetiva exposição combinada (AUC_{ef}), em indivíduos com compromisso hepático moderado (classe B de *Child-Pugh*). A farmacocinética do filgotinib não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C de *Child-Pugh*).

Efeito de filgotinib sobre outros medicamentos

As potenciais interações entre o filgotinib e medicamentos coadministrados estão listadas na Tabela 9 abaixo (um aumento está indicado como “ $\uparrow$ ”, uma diminuição como “ $\downarrow$ ” e sem alteração como “ $\leftrightarrow$ ”; os limites sem efeito estão entre 70 - 143%, exceto se indicado o contrário).

Tabela 9: Estudos de interação com filgotinib¹

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, $C_{\text{máx}}$	Recomendação respeitante à coadministração com filgotinib
ANTI-INFECIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia) ² (Indução da gp-P)	Filgotinib: AUC: $\downarrow$ 27% $C_{\text{máx}}$: $\downarrow$ 26% GS-829845: AUC: $\downarrow$ 38% $C_{\text{máx}}$: $\downarrow$ 19% AUC _{ef} ⁶ : $\downarrow$ 33%	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
Antifúngicos		
Itraconazol (dose única de 200 mg) ³ (Inibição da gp-P)	Filgotinib: AUC: $\uparrow$ 45% $C_{\text{máx}}$: $\uparrow$ 64% GS-829845: AUC: $\leftrightarrow$ $C_{\text{máx}}$: $\leftrightarrow$ AUC _{ef} : $\uparrow$ 21%	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{máx}	Recomendação respeitante à coadministração com filgotinib
<i>AGENTES REDUTORES DO ÁCIDO GÁSTRICO</i>		
Famotidina (40 mg duas vezes por dia) ² (Aumenta o pH gástrico)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
Omeprazol (40 mg uma vez por dia) ² (Aumenta o pH gástrico)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
<i>INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE</i>		
Atorvastatina (dose única de 40 mg) ⁴ (Inibição de CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 18% 2-hidroxiatorvastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
Pravastatina (dose única de 40 mg) ⁴ (Inibição de OATP)	Pravastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 25%	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
Rosuvastatina (dose única de 10 mg) ⁴ (Inibição de OATP e BCRP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 42% C _{máx} : ↑ 68%	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
<i>ANTIDIABÉTICOS ORAIS</i>		
Metformina (dose única de 850 mg) ⁴ (Inibição de OCT2, MATE1 e MATE-2K)	Metformina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
<i>CONTRACETIVOS ORAIS</i>		
Etinilestradiol (dose única de 0,03 mg)/Levonorgestrel (dose única de 0,15 mg) ⁴	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{máx}	Recomendação respeitante à coadministração com filgotinib
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam (dose única de 2 mg) ^{4,5} (Inibição do CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.

GS-829845: metabolito primário do filgotinib.

- 1 Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.
- 2 Estudo realizado com uma dose única de 200 mg de filgotinib.
- 3 Estudo realizado com uma dose única de 100 mg de filgotinib.
- 4 Estudo realizado com 200 mg de filgotinib, uma vez por dia.
- 5 Os limites de bioequivalência são 80 - 125% para midazolam e 1'OH-midazolam.
- 6 Uma vez que tanto o filgotinib como o GS-829845 contribuem para a eficácia, as suas exposições foram combinadas num único parâmetro, AUC_{ef}. A AUC_{ef} é a AUC combinada do filgotinib e do GS-829845, ajustada quanto aos respetivos pesos moleculares e potências.

Potencial do filgotinib para afetar outros medicamentos

Dados *in vitro* indicam que o filgotinib e o GS-829845 não inibem a atividade das seguintes enzimas: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes. O potencial do filgotinib induzir *in vivo* o metabolismo do CYP2B6, mediado pelo recetor constitutivo de androstano (CAR, *constitutive androstane receptor*), é desconhecido. Não pode ser retirada nenhuma conclusão dos dados *in vitro* relativamente ao potencial do filgotinib para inibir ou induzir o CYP1A2. Dados *in vivo* demonstraram a ausência de inibição ou indução de metabolismo mediado pelo CYP3A4.

Estudos *in vitro* indicam que o filgotinib e o GS-829845 não são inibidores de gp-P, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ou OAT4 em concentrações clinicamente relevantes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança.

O potencial carcinogénico do filgotinib foi avaliado num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos rasH2 e num estudo de 2 anos em ratos. O filgotinib não foi carcinogénico em ratinhos até 150 mg/kg/dia, o que resultou em exposições aproximadamente 25 e 12 vezes superiores às exposições em seres humanos nas doses de 100 mg e 200 mg, uma vez por dia, respetivamente. Num estudo de 2 anos em ratos, o tratamento com filgotinib resultou num aumento da incidência e numa diminuição da latência de tumores das células de Leydig benignos na dose mais elevada de 45 mg/kg/dia (exposições aproximadamente 4,2 vezes superiores às exposições em seres humanos na dose de 200 mg, uma vez por dia); a relevância clínica deste resultado é baixa.

O filgotinib não foi mutagénico ou clastogénico no teste de mutação reversa bacteriana *in vitro*, no teste de aberrações cromossómicas *in vitro* e no teste de micronúcleos em rato *in vivo*.

Foram observados resultados adversos de degeneração/necrose de ameloblastos de incisivos em ratos em exposições 21 a 28 vezes mais altas do que as exposições clínicas à dose de 200 mg de filgotinib, com margens de exposição a níveis sem observação de efeitos adversos (NOAEL, *no-observed-adverse-effect levels*) entre 3,5 a 8 vezes. A relevância para os seres humanos destes resultados odontológicos é considerada baixa, uma vez que, ao contrário do que ocorre em doentes adultos, os

ameloblastos em ratos persistem até à idade adulta para apoiar o crescimento contínuo dos incisivos a vida toda.

Observou-se compromisso da espermatogénese e efeitos histopatológicos nos órgãos reprodutivos masculinos (testículos e epidídimo) com o filgotinib em ratos e em cães. Nos níveis NOAEL em cães (a espécie mais sensível), a margem de exposição é 2,7 vezes superior à dose de 200 mg, uma vez por dia, em seres humanos. A gravidade dos efeitos histológicos foi dependente da dose. Os efeitos espermatogénicos e histopatológicos não foram totalmente reversíveis a margens de exposição aproximadamente 7 a 9 vezes superiores à exposição na dose de 200 mg, uma vez por dia, em seres humanos.

Estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos demonstraram embrioletalidade e teratogenicidade a exposições comparáveis à posologia de 200 mg de filgotinib, uma vez por dia, em seres humanos. Foram observadas malformações e/ou variações viscerais e esqueléticas em todos os níveis de dose do filgotinib.

O filgotinib foi administrado em ratos fêmea gestantes nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg/dia. Foram visualizados aumentos relacionados com a dose na incidência de hidrocefalia interna, ureteres dilatados e várias anormalidades vertebrais em todos os níveis de dose. Na dose de 100 mg/kg/dia, verificou-se um número aumentado de reabsorções precoces e tardias, juntamente com um número diminuído de fetos viáveis. Adicionalmente, o peso corporal fetal estava diminuído.

Em coelhos, o filgotinib causou malformações viscerais principalmente nos pulmões e no sistema cardiovascular, na dose de 60 mg/kg/dia. O filgotinib causou malformações esqueléticas afetando a região da coluna vertebral na dose de 25 e 60 mg/kg/dia, principalmente nas vértebras, costelas e estérnebras. Também ocorreu fusão de estérnebras com 10 mg/kg/dia de filgotinib. Foi evidenciada ossificação esquelética retardada com 60 mg/kg/dia.

Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento pré/pós-natal em ratos num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal do filgotinib e do GS-829845. O filgotinib e o GS-829845 foram detetados em crias de rato lactentes após a administração do filgotinib a ratos fêmea lactantes desde o dia 6 da gestação até ao dia 10 pós-parto a níveis de dose de 2, 5 e 15 mg/kg/dia, provavelmente devido à presença do filgotinib no leite. Na dose testada mais elevada, a exposição sistémica (AUC) materna ao filgotinib em ratos foi aproximadamente 2 vezes superior à exposição em seres humanos à dose de 200 mg, uma vez por dia; as exposições nas crias lactentes foram inferiores a 6% da exposição materna no dia 10 pós-parto. Devido à baixa exposição dos animais, o estudo de desenvolvimento pré/pós-natal foi considerado inconclusivo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Amido pré-gelatinizado
Dióxido de silício coloidal
Ácido fumárico
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (PEAD), brancos, fechados com um fecho com rosca de polipropileno (PP), resistente à abertura por crianças, com um revestimento de folha de alumínio selado por indução. Cada frasco contém um recipiente ou uma saqueta contendo exsicante de sílica gel.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película

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

Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/20/1480/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de setembro de 2020

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Jyseleca em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de acordar o conteúdo e o formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O objetivo do programa é aumentar a consciencialização de profissionais de saúde (PS) e doentes sobre os riscos de infeções graves e oportunistas, malformações fetais (risco de gravidez), tromboembolias venosas (TEV) e acontecimentos cardiovasculares graves (MACE, *major cardiovascular events*), neoplasias malignas incluindo cancro de pele não-melanoma (CPNM), bem como sobre a gestão destes riscos.

O Titular da AIM deve certificar-se de que, em cada Estado-Membro onde Jyseleca é comercializado, todos os PS e doentes/cuidadores que se preveja que prescrevam, dispensem ou utilizem Jyseleca recebem ou têm acesso ao seguinte pacote educacional:

O material educacional para PS deve conter:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde
- Cartão de Alerta para o Doente (CAD)

O Guia para profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos principais:

- Texto introdutório geral que mencione que o guia para PS contém informação importante para auxiliar a conversação com os doentes no momento da prescrição do filgotinib. O guia também informa sobre os passos que podem ser tomados para reduzir o risco de um doente relativamente a aspetos de segurança essenciais do filgotinib.
- Texto para os PS informarem os doentes sobre a importância do CAD
- Risco de infeções graves e oportunistas, incluindo tuberculose (TB) e herpes zóster
 - Informação sobre o risco de infeções durante o tratamento com o filgotinib
 - Detalhes sobre a gestão do risco de infeção com sugestão de medidas clínicas, nomeadamente que contraindicações devem ser consideradas antes da iniciação do tratamento com o filgotinib, rastreio de TB, herpes zóster, hepatites virais e passos a serem tomados em caso de infeção
 - Informação sobre evitar vacinas vivas atenuadas imediatamente antes ou durante o tratamento com o filgotinib
 - Informação sobre instruções apropriadas para os doentes procurarem assistência médica urgente se desenvolverem quaisquer sinais sugestivos de uma infeção
- Risco de embriofetabilidade e teratogenicidade
 - Informação sobre o risco de teratogenicidade com o tratamento com o filgotinib
 - Detalhes sobre os passos necessários para minimizar o risco de exposição durante a gravidez para mulheres com potencial para engravidar com base no seguinte: o filgotinib é contraindicado durante a gravidez; as mulheres com potencial para engravidar têm de ser incentivadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até, pelo menos, 1 semana depois de parar o tratamento com o filgotinib; avisar as doentes para notificarem o respetivo PS imediatamente se acharem que podem estar grávidas ou se a gravidez for confirmada, os PS devem conversar ativamente com as doentes, sobre eventuais planos de gravidez atuais ou futuros
 - Texto para avisar as doentes que estejam a amamentar ou que pretendam amamentar de que o filgotinib não deve ser utilizado
- Risco de tromboembolia venosa (TEV)
 - Orientações sobre a utilização do filgotinib em doentes com fatores de risco de TEV
 - Informação sobre o risco de TEV com o tratamento com o filgotinib
 - Detalhes sobre a gestão do risco de TEV com sugestão de medidas clínicas, nomeadamente descontinuação do tratamento com o filgotinib no caso de ocorrência de sinais clínicos de TEV, reavaliação periódica dos riscos de TEV dos doentes
- Inclusão de frases de indicação e posologia reforçando a quem deve ser administrado filgotinib
- Risco de acontecimentos cardiovasculares adversos graves (MACE, *major adverse cardiovascular events*)
 - Orientações sobre a utilização do filgotinib em doentes com fatores de risco de MACE
 - Informação sobre o risco de MACE com o tratamento com o filgotinib
 - Em doentes com risco elevado de MACE, filgotinib só deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas, com exemplos dos doentes que podem ter risco elevado.
 - Informação sobre o risco de um aumento nos valores dos parâmetros lipídicos, incluindo aumentos dependentes da dose no colesterol total e nas lipoproteínas de alta densidade
- Risco de neoplasias malignas (incluindo cancro de pele não-melanoma (CPNM))
 - Em doentes com risco elevado de neoplasias malignas, filgotinib só deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas, com exemplos dos doentes que podem ter risco elevado.

- Aviso sobre a necessidade de realização de exames periódicos à pele dos doentes.
- Prescrição em doentes idosos (idade igual ou superior a 65 anos)
 - Informação sobre o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 65 anos com o filgotinib
 - Orientações sobre a dose de filgotinib a ser utilizada em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 65 anos
 - Texto para reforçar os riscos nestes doentes
- Instruções sobre como aceder à informação digital para PS
- Instruções sobre onde notificar acontecimentos adversos

O pacote de informação para o doente deve conter:

- Folheto informativo
- Cartão de Alerta para o Doente (CAD)

O cartão de alerta para o doente deve conter as seguintes mensagens principais:

- Dados de contacto do prescriptor do filgotinib
- Texto a mencionar que o doente deve levar consigo o CAD em todos os momentos e instruções para partilhá-lo com PS envolvidos nos seus cuidados (ou seja, não prescritores do filgotinib, PS de serviços de urgência, etc.)
- Informação sobre os sinais e sintomas de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar que são essenciais que o doente conheça, de modo a que possa ser procurada assistência médica
- Informação sobre os sinais e sintomas de infeções graves e oportunistas, incluindo herpes zóster, que são essenciais que o doente conheça, de modo a que possa ser procurada assistência médica
 - Informação para avisar os doentes e os respetivos PS sobre o risco de vacinação com vacinas vivas durante o tratamento com o filgotinib
- Informação sobre gravidez, contraceção e amamentação
 - Mensagem clara de que o filgotinib não pode ser utilizado na gravidez
 - Orientações para os doentes utilizarem métodos contraceptivos eficazes enquanto tomarem o filgotinib e até pelo menos 1 semana após pararem o tratamento com o filgotinib
 - Aviso de que o filgotinib não deve ser utilizado durante a amamentação
- Informação sobre monitorização dos níveis de colesterol durante o tratamento.
- Risco de doença cardíaca:
 - Descrever os sinais/sintomas de doença cardíaca que o doente tem de conhecer, para que possa procurar assistência junto do respetivo profissional de saúde (PS)
- Aviso sobre o risco de cancro. Relativamente ao cancro da pele, aviso para os doentes contactarem o médico se notarem qualquer novo crescimento na pele.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ROTULAGEM PARA EMBALAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película
filgotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de filgotinib (na forma de maleato).

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Não partir, esmagar ou mastigar o comprimido.

Código QR a ser incluído
www.jyseleca.eu

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.**

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jyseleca 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ROTULAGEM PARA FRASCO DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película
filgotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de filgotinib (na forma de maleato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.**

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ROTULAGEM PARA EMBALAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 200 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película
filgotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de filgotinib (na forma de maleato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Não partir, esmagar ou mastigar o comprimido.

Código QR a ser incluído
www.jyseleca.eu/

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.**

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jyseleca 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ROTULAGEM PARA FRASCO DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 200 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película
filgotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de filgotinib (na forma de maleato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.**

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película filgotinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Jyseleca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Jyseleca
3. Como tomar Jyseleca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Jyseleca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Jyseleca e para que é utilizado

Jyseleca contém a substância ativa filgotinib. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores das Janus cinases que ajudam a reduzir a inflamação.

Artrite reumatoide

Jyseleca é utilizado para tratar adultos com artrite reumatoide, uma doença inflamatória das articulações. Pode ser utilizado se houve uma resposta inadequada da terapêutica anterior ou se esta não foi tolerada. Jyseleca pode ser utilizado de forma independente ou associado a outro medicamento para a artrite, o metotrexato.

Jyseleca reduz a inflamação no seu corpo. Ajuda a reduzir a dor, o cansaço, a rigidez e o edema nas suas articulações, e reduz a progressão dos danos no osso e na cartilagem das articulações. Estes efeitos podem ajudá-lo a realizar as suas atividades diárias normais e a melhorar a sua qualidade de vida.

Colite ulcerosa

Jyseleca é utilizado para tratar adultos com colite ulcerosa, uma doença inflamatória do intestino. Pode ser utilizado se não tiver respondido bem o suficiente ou não tiver tolerado a terapêutica anterior. Ajuda a reduzir os sinais e sintomas de colite ulcerosa e a reduzir a sua necessidade de esteroides.

2. O que precisa de saber antes de tomar Jyseleca

Não tome Jyseleca

- **se tem alergia** ao filgotinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se tem tuberculose (TB) ativa.**
- **se tem uma infeção grave ativa** (ver secção “Advertências e precauções”).
- **se está grávida** ou pensa estar grávida.

➔ Se qualquer uma destas situações se aplica a si, **não tome Jyseleca e fale com o seu médico imediatamente.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Jyseleca:

- **se tem uma infeção**, ou se desenvolve infeções muitas vezes. Fale com o seu médico se tiver sintomas como febre, feridas, mais cansaço do que o habitual ou problemas nos dentes, uma vez que estes podem ser sinais de infeção. Jyseleca pode reduzir a capacidade do seu corpo para combater infeções e pode agravar uma infeção existente ou aumentar a probabilidade de desenvolver uma nova infeção. Se tem diabetes ou idade igual ou superior a 65 anos, existe um risco aumentado de contrair uma infeção.
- **se alguma vez teve tuberculose (TB)**, ou se teve contacto com alguém com TB. Pode precisar de exames para verificar a presença de tuberculose antes e durante o tratamento com Jyseleca.
- **se teve uma infeção por herpes zóster (zona)** no passado, Jyseleca pode fazer com que a infeção volte. Fale com o seu médico se tiver uma erupção na pele dolorosa com bolhas durante o tratamento com Jyseleca, pois estes podem ser sinais de zona.
- **se alguma vez teve hepatite B ou C.**
- **se tem ou alguma vez teve cancro, se é atualmente fumador ou ex-fumador**, porque o médico irá discutir consigo se Jyseleca é adequado para si.
- **Foi observado cancro de pele não-melanoma em doentes a receber Jyseleca.** O médico pode recomendar-lhe que faça exames regulares à pele durante a toma de Jyseleca. Fale com o seu médico se aparecer uma nova lesão ou se notar qualquer alteração na aparência de uma lesão existente durante ou após o tratamento.
- **se foi recentemente vacinado**, ou se está prestes a ser vacinado. Certos tipos de vacinas (vacinas vivas) não são recomendados durante o uso de Jyseleca. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de iniciar Jyseleca. Eles poderão querer certificar-se de que tem as suas vacinas em dia.
- **se tem ou teve problemas de coração**, porque o médico irá discutir consigo se Jyseleca é adequado para si.
- **se teve anteriormente coágulos de sangue** nas veias das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar) ou tem um risco acrescido de desenvolver esse problema (por exemplo: se tiver feito recentemente uma grande cirurgia, se utilizar contraceptivos hormonais/terapêutica de substituição hormonal, se tiver sido identificado um problema de coagulação em si ou nos seus familiares mais próximos). Fale com o seu médico se tiver subitamente falta de ar ou dificuldade em respirar, dor no peito ou dor nas costas, inchaço da perna ou do braço, dor ou sensibilidade na perna ou vermelhidão ou descoloração da perna ou do braço, pois estes podem ser sinais de coágulos de sangue nas veias.

Idosos

Os doentes com 65 anos ou mais poderão ter um risco aumentado de infeções, ataque do coração e alguns tipos de cancro. O seu médico poderá decidir que Jyseleca não é adequado para si.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Jyseleca

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, especialmente se utilizar medicamentos que afetam o seu sistema imunitário (tais como ciclosporina ou tacrolimus).

É também muito importante falar com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca, doença coronária ou tensão arterial alta (tais como diltiazem ou carvedilol)
- o medicamento fenofibrato (usado para tratar o colesterol alto)

Gravidez, contraceção e amamentação

Gravidez

Jyseleca não pode ser utilizado na gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não tome este medicamento. Fale com o seu médico para obter aconselhamento.

Contraceção

Tenha cuidado para não engravidar enquanto estiver a tomar Jyseleca. Utilize um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar Jyseleca e durante pelo menos 1 semana depois de tomar a sua última dose de Jyseleca. Se engravidar enquanto estiver a tomar Jyseleca, pare de tomar os comprimidos e fale com o seu médico imediatamente.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar Jyseleca. Não se sabe se a substância ativa passa para o leite materno humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Jyseleca pode causar tonturas e vertigens. Caso se sinta tonto enquanto tomar Jyseleca, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Jyseleca contém lactose

Cada comprimido revestido por película de 100 mg de Jyseleca contém 76 mg de lactose, e cada comprimido revestido por película de 200 mg de Jyseleca contém 152 mg de lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Jyseleca

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido de 200 mg ou 100 mg, uma vez por dia.

Se tem idade igual ou superior a 65 anos e artrite reumatoide ou se tem problemas de rins, o seu médico poderá recomendar uma dose de um comprimido de 100 mg, uma vez por dia. Jyseleca não é recomendado para si se tem mais de 75 anos e colite ulcerosa. Fale com o seu médico se tiver problemas graves de fígado, uma vez que Jyseleca não é recomendado para si.

Engula o seu comprimido com um copo de água. Não divida, esmague nem mastigue o comprimido antes de engolir, pois isso poderá alterar a quantidade de medicamento que entra no seu corpo. Pode tomar Jyseleca com alimentos ou entre refeições. Não engula o exsicante.

Tome Jyseleca à mesma hora todos os dias. Isto irá ajudá-lo a lembrar-se de tomar os comprimidos.

O seu médico poderá parar o tratamento temporária ou permanentemente se as análises ao sangue mostrarem uma contagem de glóbulos brancos ou vermelhos baixa.

Se tomar mais Jyseleca do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, fale com o seu médico de imediato.

Caso se tenha esquecido de tomar Jyseleca

- Caso se esqueça de uma dose, tome-a logo que se lembrar.
- Se esteve um dia inteiro (24 horas) sem tomar uma dose, não tome a dose esquecida e tome uma única dose à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Jyseleca

Se parar de tomar Jyseleca, fale com o seu médico de imediato.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Fale com o seu médico ou obtenha assistência médica de imediato se tiver quaisquer sinais de infecção grave tais como:

- febre e sintomas de infecção do trato urinário (urinar com mais frequência do que o habitual, dor ou desconforto ao urinar ou dor nas costas). As infecções do trato urinário são frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas) e algumas destas poderão ser graves.
- infecção nos pulmões (pneumonia): os sintomas podem incluir tosse persistente, febre, falta de ar e cansaço. Isto é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- zona (herpes zóster): os sintomas podem incluir uma erupção na pele dolorosa com bolhas. Isto é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Infecção do sangue (sepsia): pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeções na garganta e no nariz
- tonturas
- sensação de mal-estar (náuseas)

As análises ao sangue podem mostrar:

- um baixo número de glóbulos brancos (linfócitos)
- um nível diminuído de fosfato no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- uma sensação de girar (vertigens)

As análises ao sangue poderão mostrar:

- um baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos)
- um aumento de uma enzima muscular chamada creatina fosfocinase
- um aumento do nível de gordura (colesterol) no sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Jyseleca

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não utilizar se o selo por cima da abertura do frasco estiver partido ou ausente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Jyseleca

- A substância ativa é o filgotinib. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg ou 200 mg de filgotinib (na forma de maleato de filgotinib).
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício coloidal, ácido fumárico, estearato de magnésio
Revestimento por película: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172)

Qual o aspeto de Jyseleca e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Jyseleca 100 mg são bege, com um tamanho de 12 mm × 7 mm, em forma de cápsula, com “G” num lado e “100” no outro.

Os comprimidos revestidos por película de Jyseleca 200 mg são bege, com um tamanho de 17 mm × 8 mm, em forma de cápsula, com “G” num lado e “200” no outro.

Os comprimidos revestidos por película de 100 mg e 200 mg de Jyseleca estão disponíveis em frascos de 30 comprimidos e em embalagens constituídas por 3 frascos, cada um contendo 30 comprimidos. Cada frasco contém um excipiente de sílica gel que tem de ser mantido no frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos. O excipiente de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Código QR a ser incluído

www.jyseleca.eu