

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película. Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene maleato de filgotinib equivalente a 100 mg de filgotinib. *Excipiente con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 76 mg de lactosa (como monohidrato). Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene maleato de filgotinib equivalente a 200 mg de filgotinib. *Excipiente con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película de 200 mg contiene 152 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color beige, con forma de cápsula, de dimensiones 12 x 7 mm, grabado en una de las caras con «GSI» y «100» y en la otra cara del comprimido. Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color beige, con forma de cápsula, de dimensiones 17 x 8 mm, grabado en una de las caras con «GSI» y «200» en la otra cara del comprimido. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** **Artritis reumatoide.** Jyseleca está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (FAME). Jyseleca se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX). **Colitis ulcerosa.** Jyseleca está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con filgotinib solo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa. **Posología. Artritis reumatoide.** La dosis recomendada de filgotinib en pacientes adultos es de 200 mg una vez al día. En adultos con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4), la dosis recomendada es de 100 mg una vez al día y se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día en caso de control insuficiente de la enfermedad. Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja. **Colitis ulcerosa. Tratamiento de inducción.** La dosis recomendada para el tratamiento de inducción es de 200 mg una vez al día. En los pacientes con colitis ulcerosa que no muestran un beneficio terapéutico adecuado durante las primeras 10 semanas de tratamiento, 12 semanas adicionales de tratamiento de inducción con filgotinib 200 mg una vez al día pueden proporcionar un alivio adicional de los síntomas (ver sección 5.1). Los pacientes que no hayan mostrado ningún beneficio terapéutico después de 22 semanas de tratamiento deben interrumpir el tratamiento con filgotinib. **Tratamiento de mantenimiento.** La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es de 200 mg una vez al día. En adultos con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4), la dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es de 100 mg una vez al día. En caso de brote de la enfermedad, la dosis se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día. Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja. **Seguimiento analítico e inicio o interrupción de la administración.** En la Tabla 1 se proporcionan las guías para el seguimiento analítico y el inicio o la interrupción de la administración. Si el paciente presenta una infección grave se debe interrumpir el tratamiento hasta que se controle la infección (ver sección 4.4).

Tabla 1: Mediciones analíticas y guías para el seguimiento

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

Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada. Artritis reumatoide. En pacientes con artritis reumatoide de 65 años de edad o mayores, la dosis recomendada es de 100 mg una vez al día y se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día en caso de control insuficiente de la enfermedad (ver sección 4.4). Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja. **Colitis ulcerosa.** En pacientes con colitis ulcerosa de 65 años de edad o mayores, la dosis recomendada es de 200 mg una vez al día para el tratamiento de inducción y 100 mg una vez al día para el tratamiento de mantenimiento (ver sección 4.4). En caso de brote de la enfermedad, la dosis se puede aumentar gradualmente a 200 mg una vez al día. Para el tratamiento a largo plazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja. Filgotinib no se recomienda en pacientes de 75 años de edad o mayores ya que no hay datos en esta población. **Insuficiencia renal.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr] ≥ 60 ml/min). La dosis recomendada de filgotinib para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ClCr entre 15 y < 60 ml/min) es de 100 mg una vez al día. No se ha estudiado filgotinib en pacientes con insuficiencia renal terminal (ClCr < 15 ml/min). Por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado filgotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de filgotinib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Vía oral. Jyseleca se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). No se ha estudiado si los comprimidos se pueden partir, triturar o masticar, y se recomienda tragar los comprimidos enteros. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas (ver sección 4.4). Embarazo (ver sección 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

Filgotinib solo se debe utilizar si no hay alternativas disponibles de tratamiento adecuadas en pacientes: - de 65 años de edad o mayores; - pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son o han sido fumadores durante mucho tiempo); - pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (por ejemplo, neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna).

Medicamentos inmunosupresores. No se recomienda la combinación de filgotinib con otros inmunosupresores potentes como ciclosporina, tacrolimus, biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional. **Infecciones.** Se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, en pacientes en tratamiento con filgotinib. La infección grave más frecuente notificada con filgotinib fue neumonía (ver sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con el uso de filgotinib, TB, candidiasis esofágica y criptococosis. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento antes de iniciar filgotinib en pacientes: • con infección crónica o recurrente; • que han estado expuestos a TB; • con antecedentes de infección grave u oportunista; • que han vivido o viajado a zonas donde la TB o las micosis son endémicas; • con afecciones subyacentes que les predispongan a contraer infecciones. Se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infecciones durante y después del tratamiento con filgotinib. Si se contrae una infección durante el tratamiento con filgotinib, se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con filgotinib si no responde al tratamiento antibiótico de referencia. Se puede reanudar el tratamiento con filgotinib una vez que la infección esté controlada. Teniendo en cuenta que hay una mayor incidencia de infecciones en pacientes de edad avanzada y en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes. En los pacientes de 65 años de edad y mayores, solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas (ver sección 4.2). **Tuberculosis.** Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de TB antes de iniciar el tratamiento con filgotinib. No se debe administrar filgotinib a pacientes con TB activa (ver sección 4.3). Se debe iniciar un tratamiento antimicrobiano estándar antes de iniciar el tratamiento con filgotinib en pacientes con TB latente. Se debe hacer seguimiento a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes que dieron negativo para infección por TB latente antes de iniciar el tratamiento. **Reactivación vírica.** En estudios clínicos se notificó reactivación vírica, incluidos casos de reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster) (ver sección 4.8). En los estudios clínicos de artritis reumatoide, el riesgo de herpes zóster pareció ser mayor en pacientes del sexo femenino, pacientes asiáticos, pacientes ≥ 50 años, pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster, pacientes con antecedentes médicos de enfermedad pulmonar crónica y pacientes tratados con filgotinib 200 mg una vez al día. Si un paciente presenta herpes zóster, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con filgotinib hasta que se resuelva el episodio. Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y monitorizar de acuerdo a las guías clínicas, para detectar una reactivación, antes del inicio y durante el tratamiento con filgotinib. Los pacientes que dieron positivo tanto para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C como para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes que dieron positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B o para el ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los estudios clínicos. **Neoplasia maligna.** Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la JAK, incluido filgotinib. En un estudio a gran escala, aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. En los pacientes de 65 años de edad y mayores, los pacientes que son o han sido fumadores durante mucho tiempo, o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (por ejemplo, neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas. **Cáncer de piel no melanoma.** Se han notificado casos de NMSC en pacientes en tratamiento con filgotinib. Se recomienda realizar un examen periódico de piel a todos los pacientes, especialmente aquellos que tienen mayor riesgo de cáncer de piel. **Anomalías hematológicas.** Se notificó un RAN < 1 x 10⁹ células/l (ver sección 4.8) y un RAL < 0,5 x 10⁹ células/l en ≤ 1 % de los pacientes en estudios clínicos de artritis reumatoide y en < 3 % de los pacientes en estudios clínicos de colitis ulcerosa. El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes en los que se observe un RAN < 1 x 10⁹ células/l, un RAL < 0,5 x 10⁹ células/l o una hemoglobina < 8 g/dl durante el seguimiento habitual (ver sección 4.2). **Vacunación.** No se recomienda el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con filgotinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con filgotinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunaciones profilácticas contra el herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes. **Lípidos.** El tratamiento con filgotinib se asoció a aumentos en los parámetros lipídicos dosis dependiente, incluidos los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se aumentaron muy ligeramente (ver sección 4.8). Los niveles de colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en la mayoría de los pacientes que comenzaron tratamiento con estatinas mientras tomaban filgotinib. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (ver sección 4.2 para las guías para el seguimiento). **Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés).** Se han observado casos de MACE en pacientes en tratamiento con filgotinib. En un estudio a gran escala, aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Por lo tanto, en los pacientes de 65 años de edad y mayores, los pacientes que son o han sido fumadores durante mucho tiempo y los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovasculares, solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas. **Tromboembolismo venoso (TEV).** Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia

pulmonar (EP) en pacientes en tratamiento con inhibidores de la JAK, incluido filgotinib. En un estudio a gran escala, aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o neoplasia maligna (ver también la sección 4.4 "Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE)" y "Neoplasia maligna"), solo se debe utilizar filgotinib si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas. En pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de los cardiovasculares o de neoplasias malignas, filgotinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos de los cardiovasculares o de neoplasias malignas incluyen TEV anterior, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes durante el tratamiento con filgotinib para valorar los cambios en el riesgo de padecer TEV. Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con filgotinib en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis. **Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores.** Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK), solo se debe utilizar filgotinib en estos pacientes si no hay disponibles alternativas de tratamiento adecuadas. **Contenido de lactosa.** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Efectos de otros medicamentos sobre filgotinib.** Filgotinib es metabolizado principalmente por la carboxilesterasa-2 (CES2), que puede ser inhibida *in vitro* por medicamentos como el fenofibrato, el carvedilol, el diltiazem o la simvastatina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Efectos de filgotinib sobre otros medicamentos.** Filgotinib no es un inhibidor ni un inductor clínicamente relevante de la mayoría de las enzimas o transportadores comúnmente involucrados en interacciones como las enzimas del citocromo P450 (CYP) y las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). Los estudios *in vitro* no son concluyentes respecto al potencial de filgotinib para inducir el CYP2B6. No se puede excluir la posibilidad de inducción *in vivo*. Los estudios *in vitro* no son concluyentes respecto al potencial de filgotinib para inducir o inhibir el CYP1A2. No se han realizado estudios clínicos para investigar las interacciones con sustratos del CYP1A2 y, por lo tanto, se desconoce el efecto potencial *in vivo* de la inducción e inhibición concomitantes del CYP1A2 por filgotinib. Se recomienda tener precaución cuando sustratos del CYP1A2 con estrecho margen terapéutico se administran concomitantemente a filgotinib. En un estudio de farmacología clínica no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de la combinación de anticonceptivos con etinilestradiol y levonorgestrel cuando se administró de forma concomitante con filgotinib; por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil / Anticoncepción.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 1 semana tras finalizar el tratamiento con filgotinib. **Embarazo.** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de filgotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en animales, filgotinib puede producir efectos perjudiciales en el feto y, por tanto, está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). **Lactancia.** Se desconoce si filgotinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por lo tanto, Jyseleca no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** En estudios en animales se ha observado una disminución de la fertilidad, un deterioro de la espermatogénesis y efectos histopatológicos en los órganos reproductores masculinos (ver sección 5.3). Los datos de dos estudios clínicos específicos de fase II (MANTA y MANTA RAY, n = 240) para evaluar la seguridad testicular en hombres con enfermedades de artritis inflamatoria y enfermedades inflamatorias intestinales no mostraron una diferencia entre los grupos de tratamiento en la proporción de pacientes con un descenso desde el inicio del 50 % o más en los parámetros seminales en la semana 13 (variable primaria agrupada: 6,7 % con filgotinib, 8,3 % con placebo) y en la semana 26. Asimismo, los datos no mostraron ningún cambio relevante en los niveles de hormonas sexuales ni cambios desde el inicio en los parámetros seminales en ninguno de los grupos de tratamiento. En general, estos datos clínicos no fueron indicativos de efectos sobre la función testicular relacionados con filgotinib. Los estudios en animales no mostraron efectos con respecto a la fertilidad femenina. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de filgotinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe informar a los pacientes que se han notificado casos de mareos durante el tratamiento con Jyseleca (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad. Artritis reumatoide.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son náuseas (3,5 %), infección del tracto respiratorio superior (ITRS, 3,3 %), infección del tracto urinario (ITU, 1,7 %), mareos (1,2 %) y linfopenia (1,0 %). **Colitis ulcerosa.** En general, el perfil de seguridad global observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con filgotinib fue en general coherente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas siguientes se basan en estudios clínicos (tabla 2). A continuación, se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Reacciones adversas

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

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

Alteraciones en las pruebas analíticas. Creatinina. El tratamiento con filgotinib produjo un aumento en los niveles de creatinina sérica. En la semana 24 de los estudios fase III (FINCH 1, 2 y 3), el incremento medio (desviación estándar, DE) de creatinina sérica desde el inicio fue de 0,07 (0,12) y 0,04 (0,11) mg/dl para filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente. Los valores medios de creatinina permanecieron dentro del intervalo normal. **Lípidos.** El tratamiento con filgotinib se asoció a aumentos en los niveles de colesterol total y HDL dosis dependiente, mientras que los niveles de LDL se aumentaron muy ligeramente. Los cocientes LDL/HDL, por lo general, permanecieron inalterados. Los cambios en los niveles de lípidos se observaron durante las primeras 12 semanas de tratamiento con filgotinib, permaneciendo estables posteriormente. **Fosfato sérico.** Durante el tratamiento con filgotinib se produjeron descensos generalmente leves, transitorios o intermitentes y dependientes de la dosis de las concentraciones séricas de fosfato que se resolvieron sin interrumpir el tratamiento. En la semana 24 de los estudios de fase III (FINCH 1, 2 y 3), se notificaron valores de fosfato sérico inferiores a 2,2 mg/dl (el límite inferior de la normalidad) en el 5,3 % y el 3,8 % de los sujetos que recibieron filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente; no se notificaron valores por debajo de 1,0 mg/dl. En los estudios de fase III controlados con placebo con FAME como tratamiento base (FINCH 1 y FINCH 2) durante 12 semanas, se notificaron concentraciones séricas de fosfato inferiores a 2,2 mg/dl en el 1,6 %, 3,1 % y 2,4 % de los sujetos en los grupos de placebo, filgotinib 200 mg y filgotinib 100 mg, respectivamente. **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Infecciones. Artritis reumatoide.** En los estudios controlados con placebo con FAME como tratamiento de base (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 y DARWIN 2), la frecuencia de infección a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg fue de 18,1 % frente a 13,3 % en el grupo tratado con placebo. En el estudio FINCH 3 controlado con MTX, la frecuencia de infección a lo largo de 24 semanas en los grupos tratados con filgotinib 200 mg en monoterapia y filgotinib 200 mg más MTX fue de 25,2 % y 23,1 %, respectivamente, frente a 24,5 % en el grupo tratado con MTX. La tasa global de incidencia ajustada por la exposición (TIAE) de infecciones para el grupo tratado con filgotinib 200 mg en todos los siete estudios clínicos fase II y III (2.267 pacientes) fue de 26,5 por 100 pacientes/año de exposición (PAE). En los estudios controlados con placebo con FAME como tratamiento de base, la frecuencia de infección grave a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg fue de 1,0 %, frente a 0,6 % en el grupo tratado con placebo. En el estudio FINCH 3 controlado con MTX, la frecuencia de infección grave a lo largo de 24 semanas en los grupos tratados con filgotinib 200 mg en monoterapia y filgotinib 200 mg más MTX fue de 1,4 % y 1,0 %, respectivamente, frente a 1,0 % en el grupo tratado con MTX. La TIAE global de infecciones graves para el grupo tratado con filgotinib 200 mg en todos los siete estudios clínicos fase II y III (2.267 pacientes) fue de 1,7 por 100 PAE. La infección grave más frecuente fue neumonía. La TIAE de infecciones graves permaneció estable con la exposición a largo plazo. En los estudios clínicos de artritis reumatoide hubo una incidencia mayor de infecciones graves en pacientes de 65 años y mayores. En los estudios controlados con placebo con FAME como tratamiento de base, las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM) infecciosas a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg en comparación con el grupo tratado con placebo fueron: ITRS (3,3 % frente a 1,8 %), ITU (1,7 % frente a 0,9 %), neumonía (0,6 % frente a 0,4 %) y herpes zóster (0,1 % frente a 0,3 %). La mayoría de los casos de herpes zóster se limitaron a un único dermatoma y no fueron graves. La TIAE global de herpes zóster en los siete estudios clínicos fase II y III (2.267 y 1.647 pacientes en total para filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente) fue de 1,6 y de 1,1 por 100 PAE en el grupo de 200 mg y el grupo de 100 mg, respectivamente. **Colitis ulcerosa.** Los tipos de infecciones graves en los estudios clínicos de colitis ulcerosa fueron en general, similares a los comunicados en los estudios clínicos de artritis reumatoide con grupos de tratamiento con filgotinib en monoterapia. En los dos estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves fue del 0,6 % en el grupo de filgotinib 200 mg, del 1,1 % en el grupo de filgotinib 100 mg y del 1,1 % en el grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves en el grupo de filgotinib 200 mg fue del 1 %, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo respectivo. En el grupo de filgotinib 100 mg del estudio de mantenimiento, la frecuencia de infecciones graves fue del 1,7 %, en comparación con el 2,2 % en el grupo de placebo respectivo. **Infecciones oportunistas (excluida la TB).** En los estudios de artritis reumatoide controlados con placebo con FAME como tratamiento de base, no se notificaron infecciones oportunistas a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg ni en el grupo tratado con placebo. En el estudio FINCH 3 controlado con MTX, la frecuencia de infecciones oportunistas a lo largo de 24 semanas fue de 0, 0,2 % y 0 en el grupo tratado con filgotinib 200 mg en monoterapia, con filgotinib 200 mg más MTX y con MTX, respectivamente. La TIAE global de infecciones oportunistas para el grupo tratado con filgotinib 200 mg en todos los siete estudios clínicos de artritis reumatoide en fase II y III (2.267 pacientes) fue de 0,1 por 100 PAE. **Náuseas.** Por lo general, las náuseas fueron transitorias y se notificaron durante las primeras 24 semanas de tratamiento con filgotinib. **Creatina-cinasa.** Se produjeron aumentos de creatina-cinasa (CK) dosis dependiente

durante las primeras 12 semanas de tratamiento con filgotinib y, posteriormente, permanecieron estables. En la semana 24 de los estudios fase III (FINCH 1, 2 y 3), el incremento medio (DE) de la CK desde el inicio fue de -16 (449), 61 (260) y 33 (80) U/l para placebo, filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente. En los estudios fase III controlados con placebo con FAME como tratamiento de base (FINCH 1 y FINCH 2) hasta las 12 semanas, se notificaron incrementos de la CK > 5 x el límite superior normal (LSN) en un 0,5 %, 0,3 % y 0,3 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo, filgotinib 200 mg, y filgotinib 100 mg, respectivamente. La mayoría de los incrementos > 5 x LSN no requirieron la interrupción del tratamiento. **Experiencia en los estudios de prolongación a largo plazo. Artritis reumatoide.** En el estudio de prolongación a largo plazo DARWIN 3, entre los pacientes incluidos procedentes del estudio DARWIN 1 (N = 497), 238 pacientes recibieron 200 mg de filgotinib una vez al día con una mediana de duración de 4,4 años; entre los pacientes incluidos procedentes del estudio DARWIN 2 (N = 242), 234 pacientes recibieron 200 mg de filgotinib una vez al día con una mediana de duración de 4,4 años. En el estudio de prolongación a largo plazo FINCH 4, 1.530 pacientes recibieron 200 mg de filgotinib una vez al día y 1.199 pacientes recibieron 100 mg de filgotinib una vez al día con una media de duración de 1,5 años. El perfil de seguridad de filgotinib fue similar al de los estudios fase II y III. **Colitis ulcerosa.** En el estudio de prolongación a largo plazo (SELECTION LTE) en pacientes que participaron en el estudio SELECTION, los pacientes recibieron filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) o placebo (N = 133) con una mediana de duración de 55, 36 y 32 semanas, respectivamente. El perfil de seguridad de filgotinib fue similar al de los estudios SELECTION de inducción y mantenimiento. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobre dosis.** Se ha administrado filgotinib en estudios clínicos de dosis únicas de hasta 450 mg una vez al día sin que se observara toxicidad limitante de dosis. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas a dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Los datos farmacocinéticos de una dosis única de filgotinib 100 mg en voluntarios sanos indican que aproximadamente el 50 % de la dosis administrada se elimina en un plazo de 24 horas desde la administración y el 90 % de la dosis administrada se elimina en un plazo de 72 horas. En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas. El tratamiento de la sobredosis por filgotinib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la monitorización de las constantes vitales, así como una observación del estado clínico del paciente. Se desconoce si es posible eliminar filgotinib mediante diálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA45. **Mecanismo de acción.** Filgotinib es un inhibidor competitivo y reversible para adenosín trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) de la familia JAK. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular. La JAK1 es importante en la mediación de señales de citoquinas inflamatorias, la JAK2 en la mediación de la mielopoiesis y la eritropoiesis y la JAK3 juega un papel fundamental en la homeostasis inmunológica y la linfopoiesis. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Filgotinib modula estas vías de señalización al impedir la fosforilación y la activación de STATs. En ensayos bioquímicos, filgotinib demostró una inhibición preferente de la actividad de JAK1 y una potencia de filgotinib > 5 veces superior para JAK1 frente a JAK2, JAK3 y TYK2. En ensayos celulares en humanos, filgotinib mostró una inhibición preferente de la señalización mediada por JAK1/JAK3 posterior de los receptores de citoquinas heterodiméricas para la interleucina (IL)-2, IL-4 e IL-15, mediada por JAK1/2 para la IL-6 y mediada por JAK1/TYK2 para interferones de tipo I, con una selectividad funcional frente a los receptores de citoquinas que señalizan a través de pares de JAK2 o JAK2/TYK2. GS-829845, el metabolito primario de filgotinib, mostró una actividad aproximadamente 10 veces menor que filgotinib en ensayos in vitro, si bien mostró una actividad inhibitoria preferente similar para JAK1. En un modelo *in vivo* en ratas, el efecto farmacodinámico general fue causado predominantemente por el metabolito. **Efectos farmacodinámicos. Inhibición de la fosforilación de STAT1 inducida por IL-6.** La administración de filgotinib dio lugar a una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT1 inducida por IL-6 en sangre total de sujetos sanos. La administración de filgotinib no afectó a la fosforilación de STAT5 inducida por GM-CSF asociada con JAK2. **Inmunoglobulinas.** En los estudios FINCH 1, 2 y 3, la mediana y los rangos intercuartiles para los valores séricos de IgG, IgM e IgA permanecieron, en general, dentro de los intervalos de referencia normales hasta las 24 semanas de tratamiento con filgotinib en pacientes con artritis reumatoide y hasta las 58 semanas de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa. **Efectos hematológicos.** En los estudios FINCH 1, 2 y 3 en pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con filgotinib se asoció a un ligero incremento transitorio en el RAL medio que permaneció dentro de los intervalos de referencia normales, y que volvieron progresivamente a los valores iniciales o próximos a los mismos con el tratamiento continuado a la semana 12. En FINCH 1, 2 y 3, la mediana de los valores de hemoglobina permaneció estable dentro del intervalo normal hasta las 24 semanas de tratamiento con filgotinib. Se produjo un leve descenso en la mediana del recuento de plaquetas durante las primeras 4 semanas de tratamiento con filgotinib y, posteriormente, permaneció estable hasta las 24 semanas. La mediana del recuento de plaquetas permaneció dentro del intervalo normal. En el estudio SELECTION, en pacientes con colitis ulcerosa, la mediana de los valores de hemoglobina permaneció estable hasta las 58 semanas de tratamiento con filgotinib. **Proteína C-reactiva.** Se observaron descensos en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en suero a partir de las 2 semanas después de iniciar el tratamiento con filgotinib, y se mantuvieron hasta las 24 semanas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide y hasta las 58 semanas de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa. **Eficacia clínica y seguridad. Artritis reumatoide.** La eficacia y la seguridad de filgotinib administrado una vez al día se evaluó en tres estudios fase III (FINCH 1, 2 y 3). Estos fueron estudios multicéntricos, doble ciego y aleatorizados en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave diagnosticados según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR)/de la Liga Europea Contra el Reumatismo (European League Against Rheumatism, EULAR) de 2010. FINCH 1 fue un estudio de 52 semanas en 1 755 pacientes con artritis reumatoide que habían respondido de forma inadecuada a MTX. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día, filgotinib 100 mg una vez al día, adalimumab cada 2 semanas o placebo, todos ellos de forma complementaria al tratamiento de base estable con MTX. En la semana 24, los pacientes que recibían placebo fueron aleatorizados de nuevo para recibir filgotinib 100 mg o 200 mg una vez al día hasta la semana 52. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12. FINCH 2 fue un estudio de 24 semanas en 448 pacientes con artritis reumatoide que habían respondido de forma inadecuada a FAMEb. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día, filgotinib 100 mg una vez al día, filgotinib 100 mg una vez al día o placebo, todos ellos con una dosis de base estable continuada de FAME sintéticos convencionales (FAMEsc: MTX, hidroxidoloroquina, sulfasalazina o leflunomida). La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12. FINCH 3 fue un estudio de 52 semanas en 1 249 pacientes con artritis reumatoide que no habían recibido tratamiento previo con MTX. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día más MTX una vez a la semana, filgotinib 100 mg una vez al día más MTX una vez a la semana, filgotinib 200 mg (en monoterapia) una vez al día o MTX (en monoterapia) una vez a la semana. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. **Respuesta clínica.** Se observaron mayores tasas de respuesta frente a placebo o MTX en la semana 2 para ACR20, que se mantuvieron hasta la semana 52. El tratamiento con filgotinib 200 mg tuvo como resultado mejorías en todos los componentes individuales de la ACR, incluidos el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, las evaluaciones globales del paciente y del médico, el Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), la evaluación del dolor y la PCR de alta sensibilidad, en comparación con placebo o MTX. En dos de los estudios fase III (FINCH 1 y FINCH 2), se realizó la comparación (frente a placebo) además de MTX o FAMEsc (ver arriba). **Baja actividad de la enfermedad y remisión.** En todos los estudios fase III, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con filgotinib 200 mg más MTX u otro FAMEsc alcanzó baja actividad de la enfermedad y/o la remisión (DAS28-PCR ≤ 3,2 y DAS28-PCR < 2,6) en las semanas 12 y 24 en comparación con placebo o MTX. En el estudio FINCH 1, filgotinib 200 mg fue no inferior a adalimumab en la semana 12 en lo que se refiere al DAS28-PCR ≤ 3,2 (Tabla 3).

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

Tratamiento	FINCH 1 RI a MTX				FINCH 2 RI a FAMEb			FINCH 3 Sin tratamiento previo con MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ FAMEsc						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semana											
ACR20 (porcentaje de pacientes)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	-	-	-	-	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (porcentaje de pacientes)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35†††	19	62†††	57†††	58†††	46
52	62	59	59	-	-	-	-	62†††	59††	61†††	48
ACR70 (porcentaje de pacientes)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	-	-	-	-	48†††	40†††	45†††	30
DAS28-PCR ≤ 3,2 (porcentaje de pacientes)											
12	50***¶¶¶	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††¶¶¶	53†††¶¶¶	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	-	-	-	-	69†††	60†††	66†††	48
DAS28-PCR < 2,6 (porcentaje de pacientes)											
12	34†††¶¶¶¶¶	24†††¶¶	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***¶¶¶¶¶	35***¶¶¶	36	16	31†††	26†††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶	43	46	-	-	-	-	53†††	43†††	46†††	31
CDAI, cambio desde el estado basal (media)											
12	-26,0†††	-23,3†††	-23,5	-20,3	-26,2†††	-23,8†††	-17,3	-27,8†††	-26,1†††	-27,5†††	-22,7
24	-30,6†††	-28,6†††	-28,4	-26,3	-30,9†††	-27,8†††	-25,4	-31,3†††	-30,0†††	-31,3†††	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	-	-	-	-	-33,8†††	-31,9†	-33,6†††	-31,2

ADA: adalimumab; FAMEb: FAME biológico; FAMEsc: FAME sintético convencional; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FIL: filgotinib; RI: respondedor inadecuado; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

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

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

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

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 frente a adalimumab para FINCH 1 (análisis de no inferioridad, p nominal) (analizado solo para comparaciones pareadas de DAS28-PCR ≤ 3,2 y < 2,6). ¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 frente a adalimumab para FINCH 1 (análisis de superioridad, p nominal) (analizado solo para ACR20/50/70 y comparaciones pareadas de DAS28-PCR ≤ 3,2 y < 2,6).

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

Respuesta radiográfica. Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural articular empleando el Índice total de Sharp modificado (mTSS por sus siglas en inglés) y sus componentes, el índice de erosión y el de estrechamiento del espacio articular, en las semanas 24 y 52 en el FINCH 1 y FINCH 3. En pacientes que respondieron de forma inadecuada al tratamiento con MTX, el tratamiento con filgotinib más MTX resultó en una inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular en comparación con placebo más MTX en la semana 24 (Tabla 4). Los análisis de los índices de erosión y de estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los índices totales.

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

Tratamiento	FINCH 1 RI a MTX				FINCH 3 Sin tratamiento previo con MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Semana								
Índice Total de Sharp modificado (mTSS), cambio medio (DE) desde el estado basal								
24	0,13 (0,94) ^{***}	0,17 (0,91) ^{***}	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71) ^{††}	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	-	0,31 (1,81) ^{†††}	0,23 (1,11) ^{††}	0,33 (1,90) ^{††}	0,81 (3,09)
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica ^a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	-	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

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

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

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

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

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

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

Tratamiento	Cambio medio desde el estado basal										
	FINCH 1 RI a MTX				FINCH 2 RI a FAMEb			FINCH 3 Sin tratamiento previo con MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semana											
Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI)											
Puntuación inicial	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69 ^{***}	-0,56 ^{***}	-0,61	-0,42	-0,55 ^{***}	-0,48 ^{***}	-0,23	-0,85 ^{†††}	-0,77 ^{†††}	-0,76 ^{†††}	-0,61
24	-0,82 ^{†††}	-0,75 ^{†††}	-0,78	-0,62	-0,75 ^{†††}	-0,60 ^{††}	-0,42	-0,94 ^{***}	-0,90 ^{**}	-0,89 [†]	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	-	-	-	-	-1,00 ^{†††}	-0,97	-0,95 [†]	-0,88

ADA: adalimumab; FAMEb: FAME biológico; FAMEsc: FAME sintético convencional; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FIL: filgotinib; RI: respondedor inadecuado; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

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

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

Los resultados relacionados con la salud se evaluaron mediante el Cuestionario abreviado de salud (SF-36). Los pacientes tratados con filgotinib 200 mg más MTX u otro FAMEsc demostraron una mejoría numéricamente mayor desde el inicio en la puntuación agregada del componente físico del SF-36, así como en la puntuación de la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas - Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy/Fatigue score, FACIT-F) a las 12 y 24 semanas en comparación con placebo más MTX/FAMEsc o MTX. **Eficacia a largo plazo.** En el estudio fase II, abierto, de prolongación a largo plazo (DARWIN 3), se observaron respuestas continuadas y duraderas, con respuestas ACR20/50/70 mantenidas hasta los 3 años en pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en monoterapia o con MTX. **Colitis ulcerosa.** Se evaluó la eficacia y la seguridad de filgotinib una vez al día en un estudio de fase IIb/III combinado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (SELECTION) en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave [puntuación Mayo Clinic Score (MCS, por sus siglas en inglés) ≥ 2 ; subpuntuación endoscópica ≥ 2 ; subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 ; subpuntuación de frecuencia de las deposiciones ≥ 1 ; y subpuntuación de Evaluación global por parte del médico ≥ 2]. SELECCIÓN incluyó dos estudios de inducción (UC-1 y UC-2) seguidos de un estudio de mantenimiento (UC-3), con una duración total de 58 semanas de tratamiento. Se permitió a los pacientes utilizar dosis estables de tratamientos concomitantes para la colitis ulcerosa, incluidos los aminosalicilatos orales, los corticoesteroides orales (dosis equivalente de prednisona de hasta 30 mg/día) e inmunomoduladores (azatioprina, 6-MP o metotrexato). UC-1 fue un estudio de inducción de 11 semanas en 659 pacientes con colitis ulcerosa que no habían recibido terapia biológica y que habían presentado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticoesteroides o inmunomoduladores. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día (N = 245), filgotinib 100 mg una vez al día (N = 277) o placebo (N = 137). Al inicio del estudio, el 56 % de los pacientes tenía una subpuntuación endoscópica de 3; el 24 % recibía solo corticoesteroides orales, el 23 % solo inmunomoduladores, el 7 % corticoesteroides e inmunomoduladores y el 47 % ni corticoesteroides ni inmunomoduladores. UC-2 fue un estudio de inducción de 11 semanas en 689 pacientes con colitis ulcerosa que habían recibido tratamiento previo con fármacos biológicos y que habían presentado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF) o vedolizumab. Los pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día (N = 262), filgotinib 100 mg una vez al día (N = 285) o placebo (N = 142). Al inicio del estudio, el 78 % de los pacientes tenían una subpuntuación endoscópica de 3; el 85 % había fracasado en el tratamiento previo con al menos 1 bloqueador del TNF, el 52 % había fracasado en el tratamiento con vedolizumab y el 43 % había fracasado en el tratamiento con al menos 1 bloqueador del TNF y vedolizumab; el 36 % recibía solo corticoesteroides orales, el 13 % solo inmunomoduladores, el 10 % corticoesteroides e inmunomoduladores y el 41 % ni corticoesteroides ni inmunomoduladores. La variable primaria para UC-1 y UC-2 fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 10. La remisión clínica se definió como una subpuntuación endoscópica según MCS de 0 o 1 (subpuntuación endoscópica de 0 definida como enfermedad normal o inactiva y subpuntuación de 1 como la presencia de eritema, disminución del patrón vascular y ausencia de friabilidad), subpuntuación de sangrado rectal de 0 (sin sangrado rectal) y al menos una disminución de un punto en la subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones desde el inicio para alcanzar 0 o 1. Las variables secundarias clave de eficacia incluyeron remisión según MCS, remisión endoscópica y remisión histológica en la semana 10. UC-3 fue un estudio de mantenimiento de 47 semanas en 558 pacientes con colitis ulcerosa que alcanzaron respuesta clínica o remisión en la semana 10 con filgotinib en UC-1 (N = 320) o UC-2 (N = 238). La respuesta clínica se definió como una disminución en la MCS de ≥ 3 puntos y ≥ 30 % de disminución desde el inicio, con una disminución acompañante en la subpuntuación de sangrado rectal de ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes fueron aleatorizados de nuevo en la semana 11 para recibir su dosis de inducción de filgotinib o placebo hasta la semana 58. Como en UC-1 y UC-2, se permitió a los pacientes utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales o inmunomoduladores; sin embargo, se requirió una disminución gradual de los corticoesteroides tres semanas después de entrar en este estudio. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 58. Las variables secundarias clave de eficacia fueron la remisión según MCS, la remisión clínica sostenida, la remisión clínica sin corticoesteroides a los 6 meses, la remisión endoscópica y la remisión histológica en la semana 58. **Resultados clínicos.** En los estudios UC-1 y UC-2, una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg alcanzaron la remisión clínica en la semana 10 en comparación con el placebo (Tabla 6). Una proporción significativamente mayor de pacientes sin tratamiento previo con fármacos biológicos (UC-1) que recibieron filgotinib 200 mg alcanzaron remisión según MCS, remisión endoscópica y remisión histológica en la semana 10 en comparación con el placebo (Tabla 6). La eficacia en el grupo de filgotinib 100 mg en comparación con el placebo no fue estadísticamente significativa en la semana 10 en UC-1 ni en UC-2.

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

Variable (%)	UC-1 Sin tratamiento previo con fármacos biológicos N = 659			UC-2 Con tratamiento previo con fármacos biológicos ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Diferencia del tratamiento e IC del 95 %	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Diferencia del tratamiento e IC del 95 %
Remisión clínica ^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %, 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %, 12,8 %) p = 0,0103
Fracaso tanto con TNF como con vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
Remisión según MCS ^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1% (3,8 %, 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1%, 10,7 %)
Remisión endoscópica ^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6% (2,9 %, 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5%, 5,1 %)
Remisión histológica ^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0% (9,9 %, 28,2 %) p <0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2%, 18,6 %)

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

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

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

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

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

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

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

La proporción de pacientes en UC-1 y UC-2 que alcanzaron una respuesta clínica fue del 66,5 % y 53,1 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en comparación con el 46,7 % y el 17,6 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron el placebo en la semana 10. En el estudio de mantenimiento (UC-3), una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg o filgotinib 100 mg alcanzaron la remisión clínica en la semana 58 en comparación con el placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica se muestra en la Tabla 7. Una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg alcanzaron remisión según MCS, remisión clínica sostenida, remisión clínica sin corticosteroides a los 6 meses, remisión endoscópica y remisión histológica en la semana 58 en comparación con el placebo. Los resultados secundarios clave de eficacia para el tratamiento con filgotinib 100 mg en comparación con el placebo no fueron estadísticamente significativos en la semana 58.

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

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

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

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

b Análisis de subgrupos basado en la participación de los pacientes en UC-1 (sin tratamiento previo con fármacos biológicos) o UC-2 (con tratamiento previo con fármacos biológicos; bloqueador del TNF y/o vedolizumab).

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

d La remisión clínica sostenida se definió como remisión clínica tanto en la semana 10 como en la semana 58.

e La remisión clínica sin corticosteroides a los 6 meses se definió como la remisión clínica en la semana 58 en pacientes en tratamiento con corticosteroides al inicio de UC-3 y que no habían recibido corticosteroides un mínimo de 6 meses antes de la semana 58.

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

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

Respuesta endoscópica. La respuesta endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica de 0 o 1. La proporción de pacientes en UC-1 y UC-2 que alcanzaron una respuesta endoscópica fue del 33,9 % y el 17,2 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en comparación con el 20,4 % y el 7,7 %, respectivamente, para los pacientes que recibieron placebo, en la semana 10. En UC-3, el 40,7 % de los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en comparación con el 15,3 % de los pacientes que recibieron placebo alcanzaron una respuesta endoscópica en la semana 58. *Resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).* Los pacientes que recibieron filgotinib 200 mg comunicaron aumentos (mejorías) en la puntuación total y en los cuatro dominios del Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal ([IBDQ, por sus siglas en inglés]

síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en la semana 10 en UC-1 y UC-2, y en la semana 58 en UC-3. *Estudio de prolongación a largo plazo.* Los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica o remisión en la semana 10 en UC-1 o UC-2 tuvieron la opción de recibir filgotinib 200 mg sin enmascaramiento en el estudio SELECTION LTE. Después de 12 semanas de tratamiento adicional con filgotinib 200 mg en el estudio SELECTION LTE, la proporción de pacientes de UC-1 y UC-2 que alcanzaron una remisión parcial según MCS fue del 17,1 % (12/70) y 16,7 % (15/90), respectivamente, y el 65,7 % (46/70) y 62,2 % (56/90), respectivamente, alcanzó una respuesta parcial según MCS. La remisión parcial según MCS se definió como MCS parcial ≤ 1 y la respuesta parcial según MCS se definió como una reducción de ≥ 2 en la MCS parcial y al menos un 30 % de reducción de la puntuación inicial de inducción, con una disminución acompañante de ≥ 1 en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con filgotinib en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento para artritis idiopática crónica (incluidas la artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil) y colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** Tras la administración oral, filgotinib se absorbió rápidamente y la mediana de la concentración plasmática máxima se observó entre las 2 y 3 horas después de dosificación múltiple; la mediana de la concentración plasmática máxima de su metabolito primario, GS-829845, se observó 5 horas después de dosificación múltiple. Las exposiciones de filgotinib y GS-829845 (AUC) y la $C_{\text{máx}}$ fueron similares en pacientes adultos sanos y en pacientes con artritis reumatoide y colitis ulcerosa. Las exposiciones de filgotinib y GS-829845 (AUC) y la $C_{\text{máx}}$ son proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis terapéutico. Las concentraciones de filgotinib en el estado estacionario se alcanzan al cabo de 2 a 3 días con una acumulación insignificante tras la administración de filgotinib una vez al día. Las concentraciones de GS-829845 en estado estacionario se alcanzan al cabo de 4 días con una acumulación aproximadamente dos veces mayor tras la administración diaria de filgotinib. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones cuando se administró filgotinib con una comida con alto o bajo contenido en grasa en comparación con el estado en ayunas. Filgotinib se puede administrar con o sin alimentos. En la Tabla 8 se proporcionan los datos de las exposiciones a filgotinib y GS-829845 en estado estacionario.

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

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

CV: coeficiente de variación

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

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

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribución. El porcentaje de unión de filgotinib y GS-829845 a proteínas plasmáticas humanas es bajo (un 55 - 59 % y un 39 - 44 % de unión, respectivamente). El cociente sangre/plasma de filgotinib osciló entre 0,85 y 1,1, lo que no indica una distribución preferencial de filgotinib y GS-829845 hacia las células sanguíneas. Filgotinib y GS-829845 son sustratos del transportador de la glicoproteína P (P-gp). **Metabolismo.** Filgotinib se metaboliza extensamente y aproximadamente un 9,4 % y un 4,5 % de una dosis administrada por vía oral se excreta en forma de filgotinib inalterado por la orina y las heces, respectivamente. Filgotinib es metabolizado principalmente por la CES2, y por la CES1 en menor grado. Tanto la CES2 como la CES1 forman GS-829845, un metabolito circulante activo que es aproximadamente 10 veces menos potente que el compuesto original. En un estudio de farmacología clínica, la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma fue atribuida a filgotinib y GS-829845 (2,9 % y 92 %, respectivamente). No se identificó ningún otro metabolito importante. Dado que tanto filgotinib como GS-829845 contribuyeron a la eficacia, se combinaron sus exposiciones en un parámetro único, AUC_{eff} . El AUC_{eff} es la suma del AUC de filgotinib y GS-829845, corregido para sus respectivos pesos moleculares y potencias. **Eliminación.** Aproximadamente un 87 % de la dosis administrada se eliminó en la orina como filgotinib y sus metabolitos, mientras que aproximadamente un 15 % de la dosis se eliminó en las heces. GS-829845 correspondió a aproximadamente un 54 % y un 8,9 % de la dosis recuperada en la orina y las heces, respectivamente. La semivida media terminal de filgotinib y GS-829845 fue de aproximadamente 7 y 19 horas, respectivamente. **Otras poblaciones especiales.** *Peso, sexo, raza y edad.* El peso corporal, el sexo, la raza y la edad no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética (AUC) de filgotinib o GS-829845. *Pacientes de edad avanzada.* No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones medias de filgotinib y GS-829845 (AUC y $C_{\text{máx}}$) entre los pacientes de ≥ 65 años respecto a pacientes adultos de < 65 años. *Insuficiencia renal.* No se observaron efectos sobre la farmacocinética de filgotinib y GS-829845 en sujetos con insuficiencia renal leve (ClCr entre 60 y < 90 ml/min). Se observaron incrementos de las exposiciones (AUC) a filgotinib, GS-829845 y del AUC_{eff} combinado (≤ 2 veces) en sujetos con insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30 y < 60 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (ClCr entre 15 y < 30 ml/min), se observó un incremento de 2,2 veces la exposición a filgotinib (AUC) y un incremento significativo de 3,5 veces la exposición a GS-829845 que resultó en un incremento de 3 veces el AUC_{eff} . No se ha estudiado la farmacocinética de filgotinib en sujetos con insuficiencia renal terminal (ClCr < 15 ml/min). *Insuficiencia hepática.* No se observaron cambios clínicamente relevantes en las exposiciones (AUC) a filgotinib y GS-829845 por separado, ni en la exposición combinada (AUC_{eff}) a estos, en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la farmacocinética de filgotinib en sujetos con enfermedad hepática grave (clase C de Child-Pugh). **Efecto de filgotinib sobre otros medicamentos.** Las interacciones potenciales entre filgotinib y los medicamentos administrados de forma concomitante se muestran a continuación en la Tabla 9 (el aumento se indica como "↑"; la disminución, como "↓" y la ausencia de cambios, como "↔"; los límites sin efecto son 70-143%, a menos que se indique lo contrario).

Tabla 9: Estudios de interacciones con filgotinib¹

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en el AUC, $C_{\text{máx}}$	Recomendaciones relativas a la administración concomitante con filgotinib
ANTIINFECIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg una vez al día) ² (Inducción de la P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % $C_{\text{máx}}$: ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % $C_{\text{máx}}$: ↓ 19 % AUC_{eff} : ↓ 33 %	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
Antimicóticos		
Itraconazol (dosis única de 200 mg) ³ (Inducción de la P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % $C_{\text{máx}}$: ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ $C_{\text{máx}}$: ↔ AUC_{eff} : ↑ 21 %	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
ANTIÁCIDOS		
Famotidina (40 mg dos veces al día) ² (Aumenta el pH gástrico)	Filgotinib: AUC: ↔ $C_{\text{máx}}$: ↔ GS-829845: AUC: ↔ $C_{\text{máx}}$: ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
Omeprazol (40 mg una vez al día) ² (Aumenta el pH gástrico)	Filgotinib: AUC: ↔ $C_{\text{máx}}$: ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ $C_{\text{máx}}$: ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en el AUC, C _{máx}	Recomendaciones relativas a la administración concomitante con filgotinib
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina (dosis única de 40 mg) ⁴ (Inhibición de CYP3A4/ OATP/BCRP)	Atorvastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 18 % 2-hidroxi-atorvastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
Pravastatina (dosis única de 40 mg) ⁴ (Inhibición de OATP)	Pravastatina: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 25 %	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
Rosuvastatina (dosis única de 10 mg) ⁴ (Inhibición de OATP y BCRP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 42 % C _{máx} : ↑ 6 8%	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
ANTIABIÓTICOS ORALES		
Metformina (dosis única de 850 mg) ⁴ (Inhibición de OCT2, MATE1 y MATE-2K)	Metformina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol (dosis única de 0,03 mg)/Levonorgestrel (dosis única de 0,15 mg) ⁴	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (dosis única de 2 mg) ^{4,5} (Inhibición del CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere ajuste de la dosis con la administración concomitante.

GS-829845: metabolito primario de filgotinib.

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

Potencial de filgotinib para afectar a otros medicamentos. Los datos *in vitro* indican que filgotinib y GS-829845 no inhiben la actividad de: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones clínicamente relevantes. Se desconoce el potencial de filgotinib para inducir el metabolismo *in vivo* mediado por el receptor constitutivo de androstano (CAR) del CYP2B6. No se puede extraer ninguna conclusión de los datos *in vitro* sobre el potencial de filgotinib para inhibir o inducir CYP1A2. Los datos *in vivo* demostraron ausencia de inhibición o inducción del metabolismo mediado por CYP3A4. Los estudios *in vitro* indican que filgotinib y GS-829845 no son inhibidores de la P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 o OAT4 a concentraciones clínicamente relevantes. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad. Se evaluó el potencial carcinogénico de filgotinib en un estudio de 6 meses con ratones transgénicos rasH2 y en un estudio de 2 años con ratas. Filgotinib no fue carcinogénico en ratones con dosis de hasta 150 mg/kg/día que resultaron en exposiciones que fueron aproximadamente 25 y 12 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con las dosis de 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente. En el estudio de 2 años con ratas, el tratamiento con filgotinib dio como resultado un incremento de la incidencia y una reducción de la latencia de tumores benignos de células de Leydig con la dosis más alta de 45 mg/kg/día (exposiciones equivalentes a aproximadamente 4,2 veces las exposiciones en seres humanos con la dosis de 200 mg una vez al día); la relevancia clínica de este hallazgo es baja. Filgotinib no fue mutagénico ni clastogénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias *in vitro*, en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* ni en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo*. Se observaron hallazgos adversos de degeneración/necrosis de ameloblastomas de incisivos en ratas a exposiciones entre 21 y 28 veces más altas que las exposiciones clínicas con la dosis de 200 mg de filgotinib, con márgenes de exposición al nivel de dosis sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) de entre 3,5 y 8 veces mayores. La relevancia para el ser humano de estos hallazgos dentales se considera baja puesto que, a diferencia de en los pacientes adultos, los ameloblastomas en ratas persisten en la edad adulta para apoyar el crecimiento continuo de los incisivos a lo largo de toda la vida. Se ha observado un deterioro de la espermatogénesis y efectos histopatológicos en los órganos reproductores masculinos (testículos y epidídimo) con filgotinib en ratas y perros. Al NOAEL en perros (la especie más sensible), el margen de exposición es 2,7 veces al correspondiente a la dosis de 200 mg una vez al día en seres humanos. La gravedad de los efectos histológicos fue dosis dependiente. Los efectos espermatogénicos e histopatológicos no fueron completamente reversibles con márgenes de exposición equivalentes a aproximadamente 7 a 9 veces la exposición con la dosis de 200 mg una vez al día en humanos. Los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos demostraron un efecto embrioletal y teratogénico a exposiciones comparables a la administración de 200 mg de filgotinib una vez al día en seres humanos. Se observaron malformaciones y/o variaciones viscerales y esqueléticas con todos los niveles de dosis de filgotinib. Se administró filgotinib a ratas preñadas a dosis de 25, 50 y 100 mg/kg/día. Se observaron incrementos dosis dependiente en la incidencia de hidrocefalia interna, dilatación ureteral y múltiples anomalías vertebrales con todos los niveles de dosis. Con 100 mg/kg/día, se observó un mayor número de resorciones tempranas y tardías junto con un menor número de fetos viables. Además, se observó una reducción del peso corporal fetal. En conejos, filgotinib provocó malformaciones viscerales, principalmente en los pulmones y el sistema cardiovascular, a un nivel de dosis de 60 mg/kg/día. Filgotinib provocó malformaciones esqueléticas que afectaron a la región de la columna vertebral a niveles de dosis de 25 y 60 mg/kg/día, principalmente en las vértebras, costillas y esternón. También se observó fusión de los componentes del esternón con 10 mg/kg/día de filgotinib. Se demostró un retraso de la osificación esquelética con 60 mg/kg/día. En un estudio de desarrollo pre y posnatal con filgotinib y GS-829845 no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo pre/posnatal en ratas. Se detectó filgotinib y GS-829845 en crías de rata lactantes tras la administración de filgotinib a ratas hembra lactantes desde el día 6 de gestación hasta 10 días posparto a niveles de dosis de 2, 5 y 15 mg/kg/día, probablemente debido a la presencia de filgotinib en la leche. Con la dosis más alta probada, la exposición sistémica materna (AUC) a filgotinib en ratas fue aproximadamente 2 veces la exposición en seres humanos con la dosis de 200 mg una vez al día; las exposiciones en las crías lactantes fueron menos del 6 % de la exposición materna en el día 10 del posparto. Debido a la baja exposición en animales, el estudio de desarrollo pre/posnatal se consideró no concluyente. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Celulosa microcristalina. Lactosa monohidrato. Almidón pregelatinizado. Dióxido de silicio coloidal. Ácido fumárico. Estearato de magnesio. **Recubrimiento con película.** Alcohol polivinílico. Dióxido de titanio (E171). Macrogol. Talco. Óxido de hierro amarillo (E172). Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 4 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco, con un tapón de rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños, con un sello interno de inducción de lámina de aluminio. Cada frasco contiene bien un recipiente o un sobre que contiene desecante de gel de sílice y una espiral de poliéster. Este medicamento está disponible en los siguientes tamaños de envases: cajas que contienen 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y cajas que contienen 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Galapagos NV. Generaal De Wittelaan L11 A3. 2800 Mechelen Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jyseleca 100 mg comprimidos recubiertos con película, EU/1/20/1480/001. EU/1/20/1480/002. Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película, EU/1/20/1480/003. EU/1/20/1480/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 24/septiembre/2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 03/2023. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Y PRECIO:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Presentaciones y precios: • Jyseleca® 100 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos (C.N: 7 29350-7); Precio industrial notificado: PVL: 1.008,00€. • Jyseleca® 200 mg comprimidos recubiertos con película, 90 comprimidos (C.N: 7 29353-8); Precio industrial notificado: PVL: 3.024,00€. • Jyseleca® 200 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos (C.N: 7 29352-1); Precio industrial notificado: PVL: 1.008,00€. (La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>).