

Jyseleca - Informações essenciais compatíveis com o RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Jyseleca 100 mg comprimidos revestidos por película. Jyseleca 200 mg comprimidos revestidos por película. **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). **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. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS - 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. **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 **Advertências e precauções especiais de utilização**), 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. 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 **Advertências e precauções especiais de utilização**), 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 **Advertências e precauções especiais de utilização**). Tabela 1: Medidas laboratoriais e orientações de monitorização Medida laboratorial Contagem absoluta de neutrófilos (ANC, *absolute neutrophil count*), Ação 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, Orientações de monitorização Antes do início do tratamento e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente; Medida laboratorial Contagem absoluta de linfócitos (ALC, *absolute lymphocyte count*), Ação 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, Orientações de monitorização Antes do início do tratamento e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente; Medida laboratorial Hemoglobina (Hb), Ação 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, Orientações de monitorização Antes do início do tratamento e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente; Medida laboratorial Parâmetros lipídicos, Ação Os doentes devem ser controlados de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia, Orientações de monitorização 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 **Advertências e precauções especiais de utilização**). 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 **Advertências e precauções especiais de utilização**). 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] ≥ 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. 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. 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. Não foi estudado se os comprimidos podem ser divididos, esmagados ou mastigados, sendo recomendado que os mesmos sejam engolidos inteiros. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Tuberculose (TB) ativa ou infeções graves ativas (ver secção **Advertências e precauções especiais de utilização**). Gravidez. **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 imunossuppressores A associação do filgotinib com outros imunossuppressores potentes tais como ciclosporina, tacrolimus, 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 **Efeitos indesejáveis**). 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 infeção estiver controlada. Uma vez que há uma incidência mais elevada de infeções 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 **Posologia e modo de administração**). 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 **Contraindicações**). 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 infeção 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 **Efeitos indesejáveis**). 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 **Efeitos indesejáveis**) 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 **Posologia e modo de administração**). 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 **Efeitos indesejáveis**). 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 morbilidade cardiovasculares não foi determinado (ver secção **Posologia e modo de administração** 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 **Advertências e precauções especiais de utilização** “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 descontinue 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. **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. **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. 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 $< 1/100$). Dentro de cada agrupamento de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Infeções e infestações: Frequentes: Infeção do trato urinário (ITU), Infeção das vias respiratórias superiores (IVRS) Pouco frequentes: Herpes zóster, Pneumonia, Sepsia; Doenças do sangue e do sistema linfático: Frequentes: Linfopenia Pouco frequentes: Neutropenia; Doenças do metabolismo e da nutrição: Pouco frequentes: Hipercolesterolemia; Doenças do sistema nervoso: Frequentes: Tonturas; Distúrbios do ouvido e do labirinto Pouco frequentes Vertigens Doenças gastrointestinais: Frequentes: Náuseas; Exames complementares de diagnóstico: Frequentes: Fósforo no sangue diminuído Pouco frequentes: Creatina fosfocinase aumentada no sangue. (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 infeção 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 infeção, 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 infeção 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 infeção 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 infeção 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 dermatomo 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 × 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 × 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 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 diretamente ao INFARMED, I.P.: Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado** Alfasigma S.p.A., Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna, Itália **Data de revisão do texto** Junho 2025. O RCM completo encontra-se disponível no *website* da Agência Europeia do Medicamento. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado. **Classificação do Medicamento para efeito de dispensa** MSRM restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. **Regime de participação:** Decisão favorável de aquisição pelos hospitais do Sistema Nacional de Saúde.

Data: 18/06/2025

REF-10945 V12.0