

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos revestidos por película
XELJANZ 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

XELJANZ 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém citrato de tofacitinib, equivalente a 5 mg de tofacitinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 59,44 mg de lactose.

XELJANZ 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém citrato de tofacitinib, equivalente a 10 mg de tofacitinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 118,88 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

XELJANZ 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido redondo, branco com 7,9 mm de diâmetro, com “Pfizer” gravado numa das faces e “JKI 5” na outra face.

XELJANZ 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido redondo, azul com 9,5 mm de diâmetro, com “Pfizer” gravado numa das faces e “JKI 10” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Tofacitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) (ver secção 5.1). Tofacitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado (ver secções 4.4 e 4.5).

Artrite psoriática

Tofacitinib em associação com MTX é indicado para o tratamento da artrite psoriática (APs) ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que tenham tido intolerância a uma terapêutica anterior com um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD) (ver secção 5.1).

Colite ulcerosa

Tofacitinib é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa (CU) moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico (ver secção 5.1).

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

Tofacitinib é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) e da artrite psoriática (APs) juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.

Tofacitinib pode ser administrado em associação com o metotrexato (MTX) ou como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou em casos nos quais o tratamento com MTX é inadequado.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas, com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças para as quais tofacitinib é indicado.

Posologia

Artrite reumatoide e artrite psoriática

A dose recomendada é de 5 mg de comprimidos revestidos por película administrados duas vezes por dia, a qual não deve ser excedida.

Não é necessário ajuste posológico quando é utilizado em associação com o MTX.

Para informação sobre mudança entre tofacitinib comprimidos revestidos por película e tofacitinib comprimidos de libertação prolongada, ver Tabela 1.

Tabela 1: Mudança entre tofacitinib comprimidos revestidos por película e tofacitinib comprimidos de libertação prolongada

| | |
|---|---|
| Mudança entre tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película e tofacitinib 11 mg comprimido de libertação prolongada ^a | O tratamento com tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película duas vezes por dia e tofacitinib 11 mg comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia pode mudar entre si no dia após a última dose de qualquer um dos comprimidos. |
|---|---|

^a Ver Secção 5.2 para comparação da farmacocinética das formulações de libertação prolongada e revestimento por película.

Colite ulcerosa

Tratamento de indução

A dose recomendada é de 10 mg administrados por via oral duas vezes por dia para a indução durante 8 semanas.

Para os doentes que não alcancem um benefício terapêutico adequado às 8 semanas, a dose de indução de 10 mg duas vezes por dia pode ser prolongada durante mais 8 semanas (16 semanas no total), seguida de 5 mg duas vezes por dia para a manutenção. A terapêutica de indução com tofacitinib deve ser descontinuada nos doentes sem evidências de benefício terapêutico às 16 semanas.

Tratamento de manutenção

A dose recomendada para o tratamento de manutenção é de 5 mg de tofacitinib administrados por via oral duas vezes por dia.

Não se recomenda 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia para o tratamento de manutenção em doentes com CU com fatores de risco conhecidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que não esteja disponível qualquer tratamento alternativo adequado (ver secções 4.4 e 4.8).

Para doentes com CU que não têm risco acrescido de TEV (ver secção 4.4), poderá considerar-se 10 mg de tofacitinib administrados por via oral duas vezes por dia se o doente tiver um decréscimo na resposta com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e não tiver respondido a opções de tratamento alternativo para a colite ulcerosa, tais como o tratamento com um inibidor do fator de necrose tumoral (inibidor do TNF). A dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia para o tratamento de manutenção deve ser utilizada durante o menor tempo possível. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa necessária para manter a resposta.

Nos doentes que responderam ao tratamento com tofacitinib, a utilização de corticosteroides pode ser reduzida e/ou descontinuada de acordo com os cuidados de saúde padrão.

Repetição do tratamento na CU

Se a terapêutica for interrompida, pode ser ponderado reiniciar o tratamento com tofacitinib. Se tiver ocorrido uma perda de resposta, pode ser ponderada a repetição da indução com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia. O período de interrupção do tratamento em estudos clínicos estendeu-se até 1 ano. A eficácia pode ser novamente obtida às 8 semanas de terapêutica com 10 mg duas vezes por dia (ver secção 5.1).

AIJ poliarticular e APs juvenil (crianças entre os 2 e os 18 anos de idade)

Tofacitinib pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com o MTX.

A dose recomendada em crianças com idade igual ou superior a 2 anos baseia-se nas seguintes categorias de peso:

Tabela 2: Dose de tofacitinib para doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular e APs juvenil com idade igual ou superior a dois anos

| Peso corporal (kg) | Regime de dose |
|---------------------------|---|
| 10 - < 20 | 3,2 mg (3,2 ml de solução oral) duas vezes por dia |
| 20 - < 40 | 4 mg (4 ml de solução oral) duas vezes por dia |
| ≥ 40 | 5 mg (5 ml de solução oral ou 1 comprimido revestido por película de 5 mg) duas vezes por dia |

Os doentes com peso ≥ 40 kg tratados com 5 ml de solução oral de tofacitinib podem mudar para comprimidos revestidos por película de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia. Os doentes com peso < 40 kg têm de continuar a tomar a solução oral de tofacitinib.

Interrupção e descontinuação da dose em doentes adultos e pediátricos

Se o doente desenvolver uma infeção grave, o tratamento com tofacitinib deve ser interrompido, até a infeção estar controlada.

Poderá ser necessária a interrupção do tratamento para controlo de anomalias laboratoriais relacionadas com a dose, incluindo linfopenia, neutropenia e anemia. Conforme descrito nas Tabelas 3, 4 e 5 abaixo, as recomendações para a interrupção temporária da dose ou descontinuação permanente do tratamento são feitas de acordo com a gravidade das alterações laboratoriais (ver secção 4.4).

Recomenda-se que o tratamento não seja iniciado em doentes com uma contagem absoluta de linfócitos (CAL) inferior a 750 células/mm³.

Tabela 3: Contagem absoluta de linfócitos baixa

| Contagem absoluta de linfócitos (CAL) baixa (ver secção 4.4) | |
|---|---|
| Valor laboratorial (células/mm³) | Recomendação |
| CAL igual ou superior a 750 | A dose deve ser mantida. |
| CAL entre 500-750 | Para diminuições persistentes neste intervalo (2 valores sequenciais neste intervalo em testes de rotina), o tratamento deve ser reduzido ou interrompido. Para os doentes em tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, o tratamento deve ser reduzido para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia. Para os doentes em tratamento com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, o tratamento deve ser interrompido. Quando a CAL for superior a 750, retomar o tratamento, conforme clinicamente apropriado. |
| CAL inferior a 500 | Se o valor laboratorial for confirmado por repetição de análises num período de 7 dias, o tratamento deve ser descontinuado. |

Recomenda-se que o tratamento não seja iniciado em doentes adultos com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) inferior a 1000 células/mm³. Recomenda-se que o tratamento não seja iniciado em doentes pediátricos com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) inferior a 1200 células/mm³.

Tabela 4: Contagem absoluta de neutrófilos baixa

| Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) baixa (ver secção 4.4) | |
|--|---|
| Valor laboratorial (células/mm³) | Recomendação |
| CAN superior a 1000 | A dose deve ser mantida. |
| CAN entre 500-1000 | Para diminuições persistentes neste intervalo (2 valores sequenciais neste intervalo em testes de rotina), o tratamento deve ser reduzido ou interrompido. Para os doentes em tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, o tratamento deve ser reduzido para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia. Para os doentes em tratamento com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, o tratamento deve ser interrompido Quando a CAN for superior a 1000, retomar o tratamento, conforme clinicamente apropriado. |
| CAN inferior a 500 | Se o valor laboratorial for confirmado por repetição da análise num período de 7 dias, o tratamento deve ser descontinuado. |

Recomenda-se que o tratamento não seja iniciado em doentes adultos com um valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Recomenda-se que o tratamento não seja iniciado em doentes pediátricos com um valor de hemoglobina inferior a 10 g/dl

Tabela 5: Valor de hemoglobina baixo

| Valor de hemoglobina baixo (ver secção 4.4) | |
|---|---|
| Valor laboratorial (g/dl) | Recomendação |
| Diminuição igual ou inferior a 2 g/dl e valor igual ou superior a 9,0 g/dl. | A dose deve ser mantida. |
| Diminuição superior a 2 g/dl ou valor inferior a 8,0 g/dl (confirmado por repetição da análise) | O tratamento deve ser interrompido até os valores da hemoglobina terem normalizado. |

Interações

A dose diária total de tofacitinib deve ser reduzida para metade em doentes em tratamento com inibidores potentes do citocromo (CYP) P450 3A4 (por ex., cetoconazol) e em doentes em tratamento com um ou mais medicamentos concomitantes que resultem, simultaneamente, em inibição moderada do CYP3A4, assim como na inibição potente do CYP2C19 (por ex., fluconazol) (ver secção 4.5) da seguinte forma:

- A dose de tofacitinib deve ser reduzida para 5 mg uma vez por dia em doentes em tratamento com 5 mg duas vezes por dia (doentes adultos e pediátricos).
- A dose de tofacitinib deve ser reduzida para 5 mg duas vezes por dia em doentes em tratamento com 10 mg duas vezes por dia (doentes adultos).

Apenas em doentes pediátricos; os dados disponíveis sugerem que a melhoria clínica é observada nas 18 semanas a seguir ao início do tratamento com tofacitinib. A terapêutica continuada deve ser reconsiderada com cuidado num doente que não apresente qualquer melhoria clínica neste intervalo de tempo.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Os dados existentes em doentes com idade igual ou superior a 75 anos são limitados. Ver secção 4.4 para Utilização em doentes com mais de 65 anos de idade.

Compromisso hepático

Tabela 6: Ajuste posológico para compromisso hepático

| Categoria de compromisso hepático | Classificação | Ajuste posológico em caso de compromisso hepático para comprimidos de diferentes dosagens |
|--|----------------------|---|
| Ligeiro | <i>Child Pugh A</i> | Não é necessário ajuste posológico. |
| Moderado | <i>Child Pugh B</i> | A dose deve ser reduzida para 5 mg uma vez por dia quando a dose indicada na presença de função hepática normal é de 5 mg duas vezes por dia. A dose deve ser reduzida para 5 mg duas vezes por dia quando a dose indicada na presença de função hepática normal é de 10 mg duas vezes por dia (ver secção 5.2). |
| Grave | <i>Child Pugh C</i> | Tofacitinib não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). |

Compromisso renal

Tabela 7: Ajuste posológico para compromisso renal

| Categoria de compromisso renal | Depuração da creatinina | Ajuste posológico em caso de compromisso renal para comprimidos de diferentes dosagens |
|---|--------------------------------|---|
| Ligeiro | 50-80 ml/min | Não é necessário ajuste posológico. |
| Moderado | 30-49 ml/min | Não é necessário ajuste posológico. |
| Grave (incluindo doentes a fazer hemodiálise) | < 30 ml/min | A dose deve ser reduzida para 5 mg uma vez por dia quando a dose indicada na presença de função renal normal é de 5 mg duas vezes por dia. A dose deve ser reduzida para 5 mg duas vezes por dia quando a dose indicada na presença de função renal normal é de 10 mg duas vezes por dia. Os doentes com compromisso renal grave devem permanecer com uma dose reduzida, mesmo após hemodiálise (ver secção 5.2). |

População pediátrica

A segurança e eficácia de tofacitinib em crianças com menos de 2 anos de idade com AIJ poliarticular e APs juvenil não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia de tofacitinib em crianças com menos de 18 anos de idade com outras indicações (por ex., colite ulcerosa) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Tofacitinib é administrado por via oral, com ou sem alimentos.

Os comprimidos de tofacitinib podem ser esmagados e tomados com água, no caso dos doentes que têm dificuldade em engolir.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Tuberculose (TB) ativa, infeções graves, tais como sepsia, ou infeções oportunistas (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático grave (ver secção 4.2).
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização em doentes com mais de 65 anos de idade

Tendo em conta o risco aumentado de infeções graves, enfarte do miocárdio e malignidades com tofacitinib em doentes com mais de 65 anos de idade, o tofacitinib apenas deve ser utilizado nestes doentes se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver mais informações abaixo nas secções 4.4 e 5.1).

Associação com outras terapêuticas

Tofacitinib não foi estudado, e a sua utilização deve ser evitada em associação com medicamentos biológicos, tais como antagonistas do TNF, antagonistas da interleucina (IL)-1R, antagonistas da IL-6R, anticorpos monoclonais anti-CD20, antagonistas da IL-17, antagonistas da IL-12/IL-23, anti-integrinas, moduladores seletivos de coestimulação e imunossuppressores potentes, tais como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina e tacrolímus devido à possibilidade de aumento da imunossupressão e risco acrescido de infeção.

Houve uma maior incidência de acontecimentos adversos com a associação de tofacitinib com MTX *versus* tofacitinib em monoterapia em estudos clínicos de AR.

A utilização de tofacitinib em associação com inibidores da fosfodiesterase 4 não foi investigada em estudos clínicos de tofacitinib.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Foram observados acontecimentos graves de TEV, incluindo embolia pulmonar (EP), alguns dos quais foram fatais, e trombose venosa profunda (TVP) em doentes a tomar tofacitinib. Foi

observado um risco acrescido de TEV dependente da dose num estudo clínico com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secções 4.8 e 5.1).

Tofacitinib deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco conhecidos de TEV, independentemente da indicação e da dosagem.

Não se recomenda tofacitinib 10 mg duas vezes por dia para o tratamento de manutenção em doentes com CU com fatores de risco conhecidos de TEV, a menos que não esteja disponível qualquer tratamento alternativo adequado (ver secção 4.2).

Os fatores de risco de TEV incluem TEV anterior, doentes submetidos a grandes cirurgias, imobilização, enfarte do miocárdio (nos 3 meses anteriores), insuficiência cardíaca, utilização de contraceptivos hormonais combinados ou terapêutica hormonal de substituição, perturbação hereditária da coagulação, neoplasia maligna. Devem ser igualmente considerados fatores de riscos de TEV adicionais, tais como a idade, obesidade ($IMC \geq 30$), diabetes, hipertensão, hábitos tabágicos. Os doentes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com tofacitinib para avaliar quanto a alterações do risco de TEV.

Avaliar imediatamente os doentes quanto a sinais e sintomas de TEV e interromper a utilização de tofacitinib em doentes com suspeita de TEV, independentemente da indicação ou da dose.

Infeções graves

Foram notificados casos de infeções graves, e por vezes fatais, devido a bactérias, micobactérias, fungos invasivos, vírus ou outros agentes patogénicos oportunistas em doentes em tratamento com tofacitinib. O risco de infeções oportunistas é mais elevado em regiões geográficas da Ásia (ver secção 4.8). Os doentes com artrite reumatoide em tratamento com corticosteroides podem estar predispostos a desenvolver infeções.

O tratamento com tofacitinib não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções localizadas.

Os riscos e os benefícios do tratamento devem ser ponderados antes de iniciar o tratamento com tofacitinib em doentes:

- com infeções recorrentes;
- com antecedentes de uma infeção grave ou oportunista;
- que residiram ou viajaram em zonas de micoses endémicas;
- que têm problemas subjacentes que os podem predispor para infeções.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infeção durante e após o tratamento com tofacitinib. O tratamento deve ser interrompido se o doente desenvolver uma infeção grave, uma infeção oportunista ou sepsia. Um doente que desenvolva uma infeção nova durante o tratamento com tofacitinib deve ser submetido imediatamente a análises de diagnóstico completo, adequadas para um doente imunocomprometido, deve ser iniciada terapêutica antimicrobiana adequada e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado.

Em geral, como existe uma incidência mais elevada de infeções entre os idosos e os diabéticos, deve ser usada precaução ao tratar os idosos e os doentes com diabetes (ver secção 4.8). Nos doentes com mais de 65 anos de idade, o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver secção 5.1).

O risco de infeção pode ser superior com graus crescentes de linfopenia e devem ser tomadas em consideração as contagens de linfócitos, ao avaliar o risco de infeção de cada doente. Os critérios de descontinuação e monitorização para a linfopenia são discutidos na secção 4.2.

Tuberculose

Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes do início do tratamento com tofacitinib nos doentes:

- que foram expostos a TB;
- que residiram ou viajaram em zonas de TB endémica.

Os doentes devem ser avaliados e testados quanto a infeção latente ou ativa antes e durante o tratamento com tofacitinib, segundo as normas de orientação clínica aplicáveis.

Os doentes com TB latente, com teste positivo, devem ser tratados com terapêutica antimicobacteriana padrão antes do tratamento com tofacitinib.

Deve ser também considerada terapêutica antituberculose antes do tratamento com tofacitinib em doentes com teste negativo para a TB com antecedentes de TB latente ou ativa, para os quais não possa ser confirmado um curso de tratamento adequado; ou aqueles com teste negativo para TB latente, mas que possuam fatores de riscos para esta doença infecciosa. É recomendada a consulta de um profissional de saúde especializado no tratamento de TB para auxiliar a decidir se é apropriado iniciar uma terapêutica antituberculose para um doente em particular. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de TB, incluindo os doentes com teste negativo para TB latente antes do início da terapêutica.

Reativação viral

Foi observada reativação viral e casos de reativação de herpes vírus (por ex., herpes zóster) em estudos clínicos com tofacitinib. Em doentes tratados com tofacitinib a incidência de herpes zóster parece estar aumentada em:

- doentes Japoneses e Coreanos.
- doentes com uma CAL inferior a 1.000 células/mm³ (ver secção 4.2).
- doentes com AR prolongada que foram tratados previamente com dois ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) biológicos.
- doentes tratados com 10 mg duas vezes por dia.

O impacto de tofacitinib na reativação das hepatites virais crónicas é desconhecido. Os doentes com rastreio positivo para hepatite B ou C foram excluídos dos ensaios clínicos. Antes de iniciar a terapêutica com tofacitinib, deve ser efetuado o rastreio de hepatites virais de acordo com as normas de orientação clínica.

Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (incluindo enfarte do miocárdio)

Foram observados acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) em doentes a receber tofacitinib.

Num estudo de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma maior incidência de enfartes do miocárdio com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secções 4.8 e 5.1). Em doentes com mais de 65 anos de idade, doentes que fumam ou fumaram no passado e doentes com outros fatores de risco cardiovascular, o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Malignidades e doenças linfoproliferativas

O tofacitinib pode afetar as defesas do hospedeiro contra malignidades.

Num estudo de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma maior incidência de malignidades excluindo CPNM, particularmente cancro do pulmão e linfoma, com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secções 4.8 e 5.1).

Foram também observados cancros do pulmão e linfoma em doentes tratados com tofacitinib noutros estudos clínicos e no âmbito da pós-comercialização.

Foram observadas outras malignidades em doentes tratados com tofacitinib em estudos clínicos e no âmbito da pós-comercialização, incluindo, mas não limitadas a cancro da mama, melanoma, cancro da próstata e cancro do pâncreas.

Em doentes com mais de 65 anos de idade, doentes que fumam ou que fumaram no passado e doentes com outros fatores de risco de malignidade (por exemplo, presença ou historial de malignidades, exceto cancro da pele não-melanoma tratado com sucesso), o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Cancro da pele não melanoma

Foram notificados casos de CPNM em doentes tratados com tofacitinib. O risco de CPNM pode ser superior em doentes tratados com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente aos doentes tratados com 5 mg duas vezes por dia. É recomendado o exame periódico da pele para doentes com risco acrescido de cancro da pele (ver Tabela 8 na secção 4.8).

Doença pulmonar intersticial

É recomendada também precaução em doentes com historial de doença pulmonar crónica visto poderem estar mais propensos a infeções. Acontecimentos de doença pulmonar intersticial (alguns dos quais com desfecho fatal) foram notificados em doentes tratados com tofacitinib em ensaios clínicos de AR e no período pós-comercialização apesar do papel da inibição das Janus cinases (JAK) nestes acontecimentos ser desconhecido. Os doentes com AR asiáticos têm um risco mais elevado de doença pulmonar intersticial, pelo que se recomenda precaução quando se tratam estes doentes.

Perfurações gastrointestinais

Foram notificados acontecimentos de perfuração gastrointestinal em ensaios clínicos, embora o papel da inibição das JAK nestes acontecimentos seja desconhecido. Tofacitinib deve ser utilizado com precaução em doentes que possam ter um risco acrescido de perfuração gastrointestinal (por ex., doentes com antecedentes de diverticulite, doentes com utilização concomitante de corticosteroides e/ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroídes). Os doentes que apresentam início de sinais e sintomas abdominais devem ser imediatamente avaliados para uma identificação precoce de perfuração gastrointestinal.

Enzimas hepáticas

O tratamento com tofacitinib foi associado a um aumento da incidência de enzimas hepáticas elevadas em alguns doentes (ver secção 4.8 - análises das enzimas hepáticas). Deve ser usada precaução na consideração do início do tratamento com tofacitinib em doentes com níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) ou de aspartato aminotransferase (AST),

especialmente quando é iniciado em associação com medicamentos potencialmente hepatotóxicos como o MTX. Após o início da terapêutica, é recomendada uma monitorização de rotina das análises hepáticas e a investigação imediata das causas de qualquer aumento de enzimas hepáticas detetado de modo a identificar potenciais casos de lesão hepática induzida pelo medicamento. No caso de suspeita de lesão hepática induzida pelo medicamento, a administração de tofacitinib deve ser interrompida até este diagnóstico ter sido excluído.

Hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de hipersensibilidade medicamentosa associada à administração de tofacitinib. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária; ocorreram reações graves. Se ocorrer alguma reação alérgica ou anafilática grave, o tofacitinib deve ser descontinuado imediatamente.

Parâmetros laboratoriais

Linfócitos

O tratamento com tofacitinib foi associado a um aumento da incidência de linfocitopenia comparativamente ao placebo. Contagens de linfócitos inferiores a 750 células/mm^3 foram associadas a um aumento da incidência de infeções graves. Não se recomenda iniciar ou continuar o tratamento com tofacitinib em doentes com uma contagem de linfócitos confirmada inferior a 750 células/mm^3 . Os linfócitos devem ser monitorizados no momento inicial e a cada 3 meses, subsequentemente. Para as modificações recomendadas com base nas contagens de linfócitos, ver secção 4.2.

Neutrófilos

O tratamento com tofacitinib foi associado a um aumento da incidência de neutropenia (inferior a $2000 \text{ células/mm}^3$) comparativamente ao placebo. Não se recomenda iniciar o tratamento com tofacitinib em doentes adultos com uma CAN inferior a $1000 \text{ células/mm}^3$ e em doentes pediátricos com uma CAN inferior a $1200 \text{ células/mm}^3$. A CAN deve ser monitorizada no momento inicial e após 4 a 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses, subsequentemente. Para as modificações recomendadas com base na CAN, ver secção 4.2.

Hemoglobina

O tratamento com tofacitinib tem sido associado a diminuições dos níveis de hemoglobina. Não se recomenda iniciar o tratamento com tofacitinib em doentes adultos com uma concentração de hemoglobina inferior a 9 g/dl e em doentes pediátricos com uma concentração de hemoglobina inferior a 10 g/dl . A hemoglobina deve ser monitorizada no momento inicial e após 4 a 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses, subsequentemente. Para as modificações recomendadas com base nos níveis de hemoglobina, ver secção 4.2.

Monitorização dos lípidos

O tratamento com tofacitinib foi associado a aumentos em parâmetros lipídicos, tais como o colesterol total, o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Os efeitos máximos foram geralmente observados no prazo de 6 semanas. A avaliação dos parâmetros lipídicos deve ser efetuada 8 semanas após o início da terapêutica com tofacitinib. Os doentes devem ser controlados de acordo com as normas de orientação clínica para o controlo de hiperlipidemias. Os aumentos dos níveis de colesterol total e LDL associados com tofacitinib poderão ser revertidos para os níveis pré-tratamento com terapêutica com estatinas.

Vacinações

É recomendado que se proceda à atualização de todas as vacinas em todos os doentes, em particular nos doentes com AIJp e APsj, de acordo com o plano de vacinação em vigor, antes do início da terapêutica com tofacitinib. É recomendado que não sejam administradas vacinas vivas

concomitantemente com tofacitinib. A decisão de utilizar vacinas vivas antes do início do tratamento com tofacitinib deve ter em consideração a imunossupressão preexistente de cada doente.

Deve ser considerada a vacinação profilática da vacina zóster de acordo com as orientações sobre vacinação. Deve ser dada uma especial atenção a doentes com AR de longa duração que receberam tratamento prévio com dois ou mais DMARDs biológicos. Se for administrada uma vacina zóster viva, esta só deve ser administrada em doentes com historial conhecido de varicela ou os doentes que são seropositivos para o vírus varicela-zóster (VZV). Se a informação sobre o historial de varicela for duvidosa ou não fiável é recomendado um teste de diagnóstico para deteção de anticorpos contra VZV.

A vacinação com vacinas vivas deve ocorrer, pelo menos, 2 semanas, mas de preferência 4 semanas, antes do início de tratamento com tofacitinib ou em conformidade com as normas de orientação sobre vacinação em vigor relativamente a medicamentos imunomoduladores. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas para doentes em tratamento com tofacitinib

Teor em excipientes

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

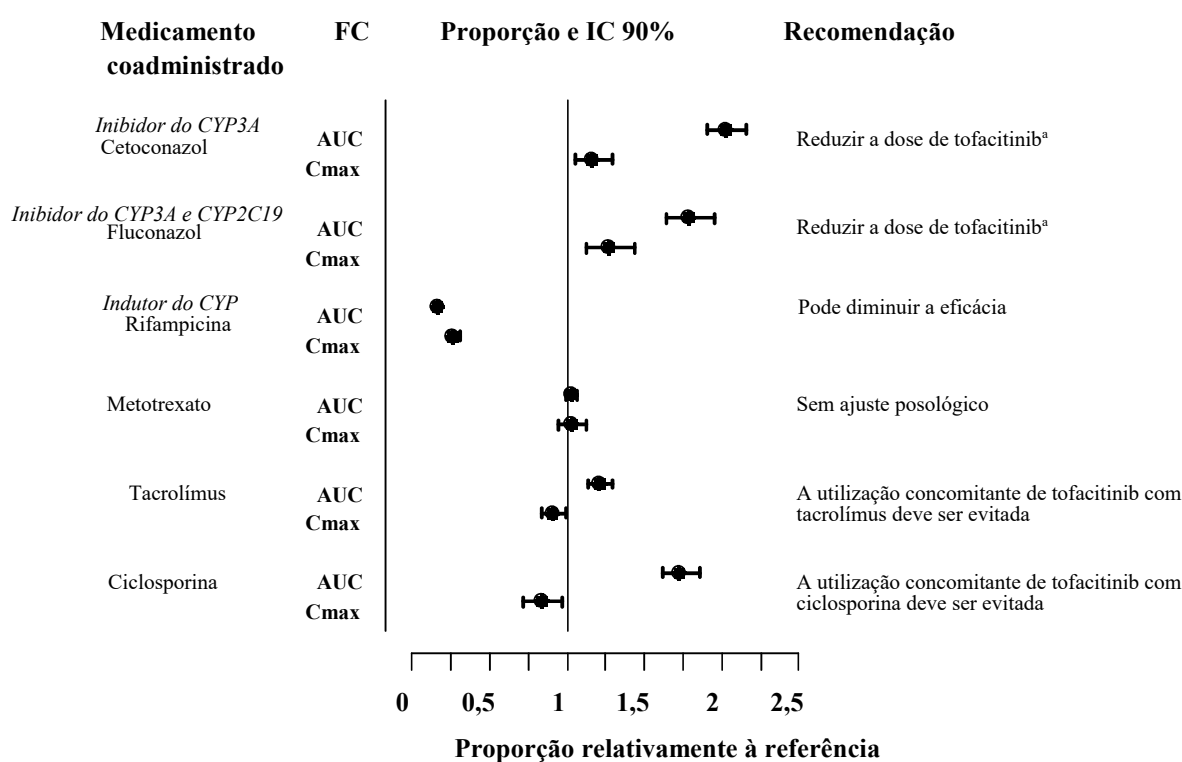
Medicamentos que podem potencialmente influenciar a farmacocinética (FC) de tofacitinib

Uma vez que o tofacitinib é metabolizado pelo CYP3A4, é provável a ocorrência de interações com medicamentos que inibem ou induzem o CYP3A4. A exposição ao tofacitinib aumenta quando este é coadministrado com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., cetoconazol) ou quando a administração de um ou mais medicamentos concomitantemente resulta, simultaneamente, em inibição moderada do CYP3A4 e em inibição potente do CYP2C19 (por ex., fluconazol) (ver secção 4.2).

A exposição ao tofacitinib diminui quando este é coadministrado com indutores potentes do CYP (por. ex., rifampicina). É pouco provável que os inibidores do CYP2C19 por si só ou a glicoproteína-P alterem significativamente a farmacocinética de tofacitinib.

A coadministração com cetoconazol (inibidor potente do CYP3A4), fluconazol (inibidor moderado do CYP3A4 e potente do CYP2C19), tacrolímus (inibidor ligeiro do CYP3A4) e ciclosporina (inibidor moderado do CYP3A4) aumentou a AUC de tofacitinib, enquanto a rifampicina (indutor potente do CYP) diminuiu a AUC de tofacitinib. A coadministração de tofacitinib com indutores potentes do CYP (por ex., rifampicina) pode resultar na perda ou redução da resposta clínica (ver Figura 1). Não é recomendada a coadministração de indutores potentes do CYP3A4 com tofacitinib. A coadministração com cetoconazol e fluconazol aumentou a C_{max} de tofacitinib, enquanto o tacrolímus, a ciclosporina e a rifampicina diminuíram a C_{max} de tofacitinib. A administração concomitante com 15-25 mg de MTX uma vez por semana não teve qualquer efeito na farmacocinética de tofacitinib em doentes com AR (ver Figura 1).

Figura 1. Impacto de outros medicamentos na FC de tofacitinib



Nota: o grupo de referência é a administração de tofacitinib isolado.

^a A dose de tofacitinib deve ser reduzida para 5 mg duas vezes por dia em doentes em tratamento com 10 mg duas vezes por dia. A dose de tofacitinib deve ser reduzida para 5 mg uma vez por dia em doentes em tratamento com 5 mg duas vezes por dia (ver secção 4.2).

Medicamentos que podem potencialmente ter a farmacocinética afetada pelo tofacitinib

A coadministração de tofacitinib não teve qualquer efeito na FC dos contraceptivos orais, levonorgestrel e etinilestradiol, em voluntárias saudáveis.

Em doentes com AR, a coadministração de tofacitinib com 15-25 mg de MTX uma vez por semana diminuiu a AUC e a C_{max} do MTX em 10% e 13%, respetivamente. A extensão da diminuição da exposição a MTX não justifica modificações na dose personalizada de MTX.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados referentes à utilização de tofacitinib em mulheres grávidas. Foi demonstrado que tofacitinib é teratogénico em ratos e coelhos e que afeta o parto e o desenvolvimento peri/pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, a utilização de tofacitinib durante a gravidez é contraindicada (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar uma contraceção efetiva durante o tratamento com tofacitinib e durante, pelo menos, 4 semanas após a última dose.

Amamentação

Desconhece-se se o tofacitinib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para a criança em amamentação. Tofacitinib é excretado no leite de ratos fêmea a amamentar (ver secção 5.3). Como medida de precaução, a utilização de tofacitinib durante a amamentação é contraindicada (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram efetuados estudos formais sobre o potencial efeito na fertilidade humana. Tofacitinib em ratos comprometeu a fertilidade feminina mas não a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tofacitinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Artrite reumatoide

As reações adversas graves mais frequentes foram infeções graves (ver secção 4.4). Na população com exposição total de segurança a longo prazo, as infeções graves notificadas com maior frequência com tofacitinib foram pneumonia (1,7%), herpes zóster (0,6%), infeção do aparelho urinário (0,4%), celulite (0,4%), diverticulites (0,3%) e apendicites (0,2%). Entre as infeções oportunistas, TB e outras infeções micobacterianas, cryptococcus, histoplasmoze, candidíase esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovírus, infeção por Bakulovirus e listeriose foram notificados com tofacitinib. Alguns doentes apresentaram doença disseminada em vez de localizada. Podem também ocorrer outras infeções graves que não foram notificadas em estudos clínicos (por ex. coccidioidomicose).

As reações adversas notificadas com maior frequência durante os primeiros 3 meses em ensaios clínicos controlados com placebo ou MTX e efetuados com dupla ocultação, foram cefaleias (3,9%), infeções do trato respiratório superior (3,8%), infeção viral do trato respiratório superior (3,3%), diarreia (2,9%), náuseas (2,7%) e hipertensão (2,2%).

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas durante os primeiros 3 meses dos estudos em dupla ocultação, controlados por placebo ou MTX foi de 3,8% para os doentes a tomar tofacitinib. As infeções mais frequentes que resultaram em descontinuação da terapêutica durante os primeiros 3 meses em ensaios clínicos controlados foram herpes zóster (0,19%) e pneumonia (0,15%).

Artrite psoriática

No global, o perfil de segurança observado nos doentes com APs ativa tratados com tofacitib foi consistente com o perfil de segurança observado nos doentes com AR tratados com tofacitinib.

Colite ulcerosa

As reações adversas mais frequentemente notificadas nos doentes em tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia nos estudos de indução foram cefaleias, nasofaringite, náuseas e artralgia.

Nos estudos de indução e manutenção, nos grupos de tratamento com tofacitinib e placebo, as categorias mais frequentes de reações adversas graves foram doenças gastrointestinais e infeções e a reação adversa grave mais frequente foi agravamento da CU.

No geral, o perfil de segurança observado em doentes com CU tratados com tofacitinib foi consistente com o perfil de segurança de tofacitinib na indicação AR.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas listadas na tabela a seguir são de estudos clínicos de doentes com AR, APs e CU e estão apresentadas por Classe de Sistemas de Órgãos (CSO) e categorias de frequência, definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 8: Reações adversas

| Classe de sistemas de órgãos | Frequentes ≥ 1/100, < 1/10 | Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100 | Raras ≥ 1/10.000, 0, < 1/1.000 | Muito raras < 1/10.000 | Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) |
|---|--|---|---|--|---|
| Infeções e infestações | Pneumonia Gripe Herpes zóster Infeção do trato urinário Sinusite Bronquite Nasofaringite e Faringite | Tuberculose Diverticulite Pielonefrite Celulite Herpes simples Gastroenterite viral Infeção viral | Sepsia Urosepsia TB disseminada Fasceíte necrosante Bacteremia Bacteremia estafilocócica Pneumonia a <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonia pneumocócica Pneumonia bacteriana Encefalite Infeção micobacteriana atípica Infeção a citomegalovírus Artrite bacteriana | Tuberculose do sistema nervoso central Meningite criptocócica Infeção pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> | |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) | | Cancro do pulmão Cancros da pele não melanoma | Linfoma | | |

| Classe de sistemas de órgãos | Frequentes ≥ 1/100, < 1/10 | Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100 | Raras ≥ 1/10.000, 0, < 1/1.000 | Muito raras < 1/10.000 | Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) |
|--|--|---|--|--------------------------------------|---|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Anemia | Leucopenia Linfopenia Neutropenia | | | |
| Doenças do sistema imunitário | | | | | Hipersensibilidade e medicamentosa* Angioedema* Urticária* |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Dislipidemia Hiperlipidemia Desidratação | | | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | Insónia | | | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleias | Parestesia | | | |
| Cardiopatias | | Enfarte do miocárdio | | | |
| Vasculopatias | Hipertensão | Tromboembolismo venoso** | | | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse | Dispneia Congestão sinusal | | | |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal Vómitos Diarreia Náuseas Gastrite Dispepsia | | | | |
| Afeções hepatobiliares | | Esteatose hepática Enzimas hepáticas aumentadas Transaminases aumentadas Prova da função hepática anormal Gamaglutamiltransferase aumentada | | | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea | Eritema Prurido | | | |

| Classe de sistemas de órgãos | Frequentes ≥ 1/100, < 1/10 | Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100 | Raras ≥ 1/10.000, 0, < 1/1.000 | Muito raras < 1/10.000 | Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) |
|---|--|---|--|--------------------------------------|---|
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | Dor musculoesquelética Tumefação articular Tendinite | | | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pirexia Edema periférico Fadiga | | | | |
| Exames complementares de diagnóstico | Creatinafosfoquinase no sangue aumentada | Creatininemia aumentada Colesterolemia aumentada Lipoproteínas de baixa densidade aumentadas Aumento de peso | | | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | Estiramento de ligamentos Luxação muscular | | | |

*Dados de notificações espontâneas

**Tromboembolismo venoso inclui EP e TVP

Descrição de reações adversas selecionadas

Tromboembolismo venoso

Artrite reumatoide

Num grande estudo de vigilância da segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular (CV) adicional, foi observado TEV com uma incidência acrescida e dependente da dose em doentes tratados com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF. A maioria destes acontecimentos foi grave e alguns resultaram em morte. Numa análise de segurança provisória, as taxas de incidência (IC de 95%) para EP para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) e 0,09 (0,02-0,26) doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, respetivamente. Comparativamente aos inibidores do TNF, o *hazard ratio* (HR) para EP foi de 5,96 (1,75-20,33) e de 2,99 (0,81-11,06) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, respetivamente (ver secção 5.1).

Numa análise de subgrupo em doentes com fatores de risco de TEV na análise provisória do estudo supramencionado, o risco para a ocorrência de EP estava ainda mais aumentado. Comparativamente aos inibidores do TNF, o HR para EP foi de 9,14 (2,11-39,56) para tofacitinib

10 mg duas vezes por dia e de 3,92 (0,83-18,48) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia.

Colite ulcerosa (CU)

No ensaio de extensão de CU a decorrer, têm sido observados casos de EP e TVP em doentes a utilizar tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e com fator(es) de risco de TEV subjacente(s).

Infeções no geral

Artrite reumatoide

Em estudos clínicos de fase 3 controlados, as taxas de infeções ao longo de 0-3 meses nos grupos tofacitinib em monoterapia com 5 mg duas vezes por dia (total de 616 doentes) e com 10 mg duas vezes por dia (total de 642 doentes) foram de 16,2% (100 doentes) e de 17,9% (115 doentes), respetivamente, comparativamente com 18,9% (23 doentes) no grupo placebo (total de 122 doentes). Em estudos clínicos de fase 3 controlados com DMARDs como tratamento de suporte, as taxas de infeções ao longo de 0-3 meses no grupo tofacitinib + DMARDs com 5 mg duas vezes por dia (total de 973 doentes) e com 10 mg duas vezes por dia (total de 969 doentes) foram de 21,3% (207 doentes) e de 21,8% (211 doentes), respetivamente, comparativamente com 18,4% (103 doentes) no grupo placebo + DMARDs (total de 559 doentes).

As infeções notificadas com maior frequência foram infeções do trato respiratório superior e nasofaringite (3,7% e 3,2%, respetivamente).

A taxa de incidência global de infeções com tofacitinib na população de exposição total de segurança a longo prazo (total de 4.867 doentes) foi de 46,1 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano (43,8 e 47,2 doentes com acontecimentos para 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, respetivamente). Para os doentes (total de 1.750) em monoterapia, as taxas foram de 48,9 e 41,9 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano para 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, respetivamente. Para os doentes (total de 3.117) em tratamento de suporte com DMARDs, as taxas foram de 41,0 e 50,3 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano para 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, respetivamente.

Colite ulcerosa

Nos estudos de indução de Fase 2/3, aleatorizados com 8 semanas de duração, as proporções de doentes com infeções foram de 21,1% (198 doentes) no grupo de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente a 15,2% (43 doentes) no grupo placebo. No estudo de manutenção de fase 3, aleatorizado com 52 semanas de duração, a proporção de doentes com infeções foi de 35,9% (71 doentes) no grupo de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e de 39,8% (78 doentes) no grupo de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente a 24,2% (48 doentes) no grupo placebo.

Na totalidade da experiência de tratamento com tofacitinib, a infeção notificada com mais frequência foi a nasofaringite, tendo ocorrido em 18,2% dos doentes (211 doentes).

Na totalidade da experiência de tratamento com tofacitinib, a taxa de incidência global de infeções foi de 60,3 acontecimentos por 100 doentes-ano (envolvendo 49,4% dos doentes; 572 doentes no total).

Infeções graves

Artrite reumatoide

Nos estudos clínicos controlados com 6 e 24 meses de duração, a taxa de infeções graves no grupo de monoterapia com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia foi de 1,7 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano. No grupo de monoterapia com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia a taxa foi de 1,6 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, de

0 acontecimentos por 100 doentes/ano para o grupo placebo e de 1,9 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano para o grupo MTX.

Nos estudos com duração de 6, 12 ou 24 meses, as taxas de infeções graves nos grupos de 5 mg duas vezes por dia e de 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib + DMARDs foram de 3,6 e 3,4 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, respetivamente, comparativamente com 1,7 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano no grupo placebo + DMARDs.

Na população de exposição total de segurança a longo prazo, as taxas globais de infeções graves nos grupos de 5 mg duas vezes por dia e de 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib foram de 2,4 e 3,0 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, respetivamente. As infeções graves notificadas com maior frequência incluíam pneumonia, herpes zóster, infeção do trato urinário, celulite, gastroenterite e diverticulite. Foram notificados casos de infeções oportunistas (ver secção 4.4).

Colite ulcerosa

As taxas de incidência e os tipos de infeções graves nos estudos clínicos de CU foram, em geral, semelhantes aos notificados nos estudos clínicos de AR com os grupos de tratamento com tofacitinib em monoterapia.

Infeções graves nos idosos

Dos 4271 doentes incluídos nos estudos I-VI de AR (ver secção 5.1), um total de 608 doentes com AR tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 85 doentes com 75 anos ou mais. A frequência de infeções graves entre os doentes tratados com tofacitinib com 65 anos ou mais era superior à observada entre os doentes com menos de 65 anos (4,8 por 100 doentes/ano *versus* 2,4 por 100 doentes/ano, respetivamente).

Como existe, no geral, uma incidência mais elevada de infeções entre a população idosa, deve ser usada precaução ao tratar os idosos (ver secção 4.4).

Infeções graves do estudo de segurança não-intervencional pós-aprovação

Os dados do estudo de segurança não-intervencional pós-aprovação, que avaliaram o tofacitinib em doentes com AR de um registo (US Corrona), mostraram que foi observada uma taxa de incidência numericamente superior de infeção grave para 11 mg comprimido de libertação prolongada administrado uma vez por dia do que para 5 mg comprimido revestido por película administrado duas vezes por dia. As taxas de incidência brutas (IC de 95%) (isto é, não ajustadas por idade ou género) de cada uma das formulações aos 12 meses, após início do tratamento, foram 3,45 (1,93; 5,69) e 2,78 (1,74; 4,21) e aos 36 meses foram 4,71 (3,08; 6,91) e 2,79 (2,01; 3,77) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano nos grupos de 11 mg comprimido de libertação prolongada uma vez por dia e de 5 mg comprimido revestido por película duas vezes por dia, respetivamente. O *hazard ratio* não ajustado foi de 1,30 (IC de 95%: 0,67; 2,50) aos 12 meses e 1,93 (IC de 95%: 1,15; 3,24) aos 36 meses para a dose de 11 mg de libertação prolongada uma vez por dia em comparação com a dose de 5 mg comprimido revestido por película duas vezes por dia. Os dados baseiam-se num número reduzido de doentes com acontecimentos observados com intervalos de confiança relativamente grandes e tempo de seguimento limitado.

Reativação viral

Os doentes tratados com tofacitinib que são Japoneses ou Coreanos ou os doentes com AR prolongada que receberam previamente dois ou mais DMARDs biológicos ou os doentes com uma CAL inferior a 1.000 células/mm³ ou os doentes tratados com 10 mg duas vezes por dia podem ter um risco acrescido de herpes zóster (ver secção 4.4).

Análises laboratoriais

Linfócitos

Nos estudos clínicos controlados de AR, ocorreram diminuições confirmadas na CAL para menos de 500 células/mm³ em 0,3% dos doentes e para CAL entre 500 e 750 células/mm³ em 1,9% dos doentes para as doses combinadas de 5 mg duas vezes por dia e 10 mg duas vezes por dia.

Na população da segurança a longo prazo com AR, ocorrem diminuições confirmadas na CAL para menos de 500 células/mm³ em 1,3% dos doentes e para CAL entre 500 e 750 células/mm³ em 8,4% dos doentes para as doses combinadas de 5 mg duas vezes por dia e 10 mg duas vezes por dia.

CAL confirmadas inferiores a 750 células/mm³ foram associadas a um aumento da incidência de infeções graves (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos de CU, as alterações na CAL observadas com o tratamento com tofacitinib foram semelhantes às alterações observadas nos estudos clínicos de AR.

Neutrófilos

Nos estudos clínicos controlados de AR, ocorreram diminuições confirmadas nas CAN para menos de 1000 células/mm³ em 0,08% dos doentes para as doses combinadas de 5 mg duas vezes por dia e 10 mg duas vezes por dia. Não se verificaram diminuições confirmadas nas CAN para menos de 500 células/mm³ em nenhum dos grupos de tratamento. Não existiu uma relação clara entre neutropenia e a ocorrência de infeções graves.

Na população da segurança a longo prazo com AR, o padrão e a incidência de diminuições confirmadas nas CAN permaneceram consistentes com o observado nos estudos clínicos controlados (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos de CU, as alterações na CAN observadas com o tratamento com tofacitinib foram semelhantes às alterações observadas nos estudos clínicos de AR.

Análises das enzimas hepáticas

Foram observados, com pouca frequência aumentos confirmados dos níveis de enzimas hepáticas superiores a 3 vezes o limite superior do normal (3x LSN) em doentes com AR. Nos doentes com aumento dos níveis de enzimas hepáticas, a alteração do regime terapêutico, tal como, uma redução da dose do DMARD concomitante, descontinuação de tofacitinib ou redução da dose de tofacitinib, resultou na diminuição ou normalização das enzimas hepáticas.

No braço controlado do estudo de fase 3 de AR em monoterapia (0-3 meses) (estudo I, ver secção 5.1), foram observados aumentos da ALT superiores a 3x LSN em 1,65%, 0,41% e 0% dos doentes em tratamento com placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib, respetivamente. Neste estudo foram observados aumentos da AST superiores a 3x LSN em 1,65%, 0,41% e 0% dos doentes em tratamento com placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib, respetivamente.

No estudo de fase 3 de AR em monoterapia (0-24 meses) (estudo VI, ver secção 5.1), foram observados aumentos da ALT superiores a 3x LSN em 7,1%, 3,0% e 3,0% dos doentes em tratamento com MTX, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib, respetivamente. Neste estudo, foram observados aumentos da AST superiores a 3x LSN em 3,3%, 1,6% e 1,5% dos doentes em tratamento com MTX, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib, respetivamente.

No braço controlado dos estudos de fase 3 de AR com DMARDs como tratamento de suporte (0-3 meses) (Estudos II-V, ver secção 5.1), foram observados aumentos da ALT superiores a

3x LSN em 0,9%, 1,24% e 1,14% dos doentes em tratamento com placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib, respetivamente. Nestes estudos, foram observados aumentos da AST superiores a 3x LSN em 0,72%, 0,5% e 0,31% dos doentes em tratamento com placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia de tofacitinib, respetivamente.

Nos estudos de extensão a longo prazo de AR, em monoterapia, os aumentos de ALT superiores a 3x LSN foram observados em 1,1% e 1,4% dos doentes em tratamento com tofacitinib 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, respetivamente. Os aumentos de AST superiores a 3x LSN foram observados em <1,0% em ambos os grupos de tofacitinib 5 mg e 10 mg duas vezes por dia.

Nos estudos de extensão a longo prazo de AR, com DMARDs como tratamento de suporte, os aumentos de ALT superiores a 3x LSN foram observados em 1,8% e 1,6% dos doentes em tratamento com tofacitinib 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, respetivamente. Os aumentos de AST superiores a 3x LSN foram observados em <1,0% em ambos os grupos de tofacitinib 5 mg e 10 mg duas vezes por dia

Nos estudos clínicos de CU, as alterações nas análises das enzimas hepáticas observadas com o tratamento com tofacitinib foram semelhantes às alterações observadas nos estudos clínicos de AR.

Lípidos

Os aumentos nos parâmetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicerídeos) foram avaliados pela primeira vez 1 mês após o início de tofacitinib nos ensaios clínicos controlados em dupla ocultação para a AR. Foram observados aumentos neste ponto temporal, tendo permanecido estáveis daí em diante.

As alterações nos parâmetros lipídicos desde o momento inicial até ao final do estudo (6-24 meses) nos estudos clínicos controlados na AR encontram-se resumidas abaixo:

- O colesterol LDL médio aumentou 15% no braço de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 20% no braço de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no mês 12 e aumentou 16% no braço de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 19% no braço de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no mês 24.
- O colesterol HDL médio aumentou 17% no braço de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 18% no braço de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no mês 12 e aumentou 19% no braço de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 20% no braço de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no mês 24.

Após descontinuação do tratamento com tofacitinib, os níveis dos lípidos regressaram aos valores de início.

As taxas médias colesterol LDL/colesterol HDL e apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 permaneceram essencialmente inalteradas nos doentes tratados com tofacitinib.

Num ensaio clínico controlado de AR, os aumentos do colesterol LDL e da ApoB diminuíram para os níveis pré-tratamento em resposta a terapêutica com estatinas.

Nas populações da segurança a longo prazo com AR, o aumento nos parâmetros lipídicos permaneceu consistente com o observado nos estudos clínicos controlados.

Nos estudos clínicos de CU, as alterações nos lípidos observadas com o tratamento com tofacitinib foram semelhantes às alterações observadas nos estudos clínicos de AR.

Enfarte do miocárdio

Artrite reumatoide

Num grande estudo (N=4.362) de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, as taxas de incidência (IC de 95%) de enfarte do miocárdio não fatal para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) e 0,16 (0,07-0,31) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente. Foram notificados poucos casos de enfartes do miocárdio fatais, com taxas semelhantes em doentes tratados com tofacitinib, comparativamente aos inibidores do TNF (ver secções 4.4 e 5.1). O estudo exigiu pelo menos 1.500 doentes para serem seguidos durante 3 anos.

Neoplasias malignas excluindo CPNM

Artrite reumatoide

Num grande estudo (N=4.362) de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, as taxas de incidência (IC de 95%) de cancro do pulmão para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) e 0,13 (0,05-0,26) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente (ver secções 4.4 e 5.1). O estudo exigiu pelo menos 1.500 doentes para serem seguidos durante 3 anos.

As taxas de incidência (IC de 95%) de linfoma para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) e 0,02 (0,00-0,10) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular e APs juvenil

As reações adversas em doentes com AIJ no programa de desenvolvimento clínico foram consistentes em tipo e frequência com as observadas em doentes adultos com AR, excetuando algumas infeções (gripe, faringite, sinusite, infeção viral) e perturbações gastrointestinais ou gerais (dor abdominal, náuseas, vômitos, pirexia, cefaleia, tosse), que foram mais frequentes na população pediátrica com AIJ. O MTX foi o DMARDcs concomitante utilizado com mais frequência (no dia 1, 156 dos 157 doentes a tomar DMARDcs estavam a tomar MTX). Existem dados insuficientes sobre o perfil de segurança de tofacitinib utilizado concomitantemente com quaisquer outros DMARDcs.

Infeções

No período em dupla ocultação do ensaio de Fase 3 principal (estudo JIA-I), a infeção foi a reação adversa reportada com mais frequência (44,3%). Em geral, as infeções foram de gravidade ligeira a moderada.

Na população de segurança integrada, 7 doentes tiveram infeções graves durante o tratamento com tofacitinib dentro do período de notificação (até 28 dias após a última dose da medicação do estudo), representando uma taxa de incidência de 1,92 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano: pneumonia, empiema epidural (com sinusite e abscesso subperiosteal), quisto pilonidal, apendicite, pielonefrite por *Escherichia*, abscesso num membro e infeção do trato urinário.

Na população de segurança integrada, 3 doentes tiveram acontecimentos não graves de herpes zóster dentro da janela temporal de notificação, representando uma taxa de incidência de 0,82 doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano. Um (1) doente adicional teve um acontecimento de herpes zóster grave fora da janela de notificação.

Acontecimentos hepáticos

Os doentes no estudo principal de AIJ tinham de ter níveis de AST e ALT inferiores a 1,5 vezes o limite superior do normal para serem elegíveis para inclusão. Na população de segurança integrada, 2 doentes tiveram elevações da ALT ≥ 3 vezes o LSN em 2 consultas consecutivas. Nenhum dos acontecimentos cumpriu os critérios da lei de Hy. Ambos os doentes estavam a fazer terapêutica de fundo com MTX e todos os acontecimentos foram resolvidos após a descontinuação do MTX e a descontinuação permanente do tofacitinib.

Análises laboratoriais

As alterações nas análises laboratoriais nos doentes com AIJ no programa de desenvolvimento clínico foram consistentes com as observadas em doentes adultos com AR. Os doentes no estudo principal de AIJ tinham de ter uma contagem de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³ para ser elegíveis para inclusão, por conseguinte, não existe informação disponível para doentes com AIJ com uma contagem de plaquetas < 100.000 células/mm³ antes do início do tratamento com tofacitinib.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (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

4.9 Sobredosagem

No caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a sinais e sintomas de reações adversas. Não existe qualquer antídoto específico para uma sobredosagem com tofacitinib. O tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Os dados farmacocinéticos até à data e incluindo uma dose única de 100 mg em voluntários saudáveis indicam que é de esperar que mais de 95% da dose administrada seja eliminada no prazo de 24 horas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, imunossuppressores seletivos; Código ATC: L04AA29

Mecanismo de ação

O tofacitinib é um potente inibidor seletivo da família JAK. Em ensaios enzimáticos, o tofacitinib inibe a JAK1, a JAK2, a JAK3 e, em menor extensão, a TyK2. Pelo contrário, o tofacitinib tem um elevado grau de seletividade para outras cinases do genoma humano. Em células humanas, o tofacitinib inibe preferencialmente a sinalização por recetores heterodiméricos de citocinas que se associam com a JAK3 e/ou a JAK1 com seletividade funcional para recetores de citocinas que sinalizam através de pares de JAK2. A inibição da JAK1 e da JAK3 pelo tofacitinib atenua a sinalização de interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e de interferões de tipo I e tipo II, que irá resultar na modulação das resposta imunitária e inflamatória.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com AR, o tratamento até 6 meses com tofacitinib foi associado a reduções dependentes da dose dos linfócitos *natural killer* (NK) CD16/56+ em circulação, com reduções máximas estimadas de ocorrerem cerca de 8-10 semanas após o início da terapêutica. Geralmente, estas alterações foram resolvidas num prazo de 2-6 semanas após a descontinuação do tratamento. O tratamento com tofacitinib foi associado a aumentos dependentes da dose nas contagens de linfócitos B. As alterações nas contagens de linfócitos T e em subconjuntos de linfócitos T (CD3+, CD4+ e CD8+) em circulação foram pequenas e inconsistentes.

Após tratamento de longa duração (mediana da duração do tratamento com tofacitinib de aproximadamente 5 anos), as contagens de CD4+ e CD8+ demonstraram reduções medianas de 28% e 27%, respetivamente, em relação ao início do tratamento. Contrastando com a diminuição observada após administração de curta duração, as contagens de linfócitos *natural killer* CD16/56+ demonstraram um aumento mediano de 73% em relação ao início do tratamento. As contagens de linfócitos B CD19+ B não demonstraram aumentos adicionais após tratamento de longa duração com tofacitinib. Todas estas alterações em subconjuntos de linfócitos regressaram aos valores iniciais após a descontinuação temporária do tratamento. Não existe evidência de uma relação entre infeções graves ou infeções oportunistas ou herpes zóster e as contagens de subconjuntos de linfócitos (ver secção 4.2 quanto à monitorização da contagem absoluta de linfócitos).

As alterações nos níveis séricos totais de IgG, IgM e IgA ao longo de 6 meses de tratamento com tofacitinib em doentes com AR foram pequenas, não dependentes da dose e semelhantes às observadas com o placebo, indicando uma ausência de supressão humoral sistémica.

Após tratamento com tofacitinib de doentes com AR, foram observadas diminuições rápidas da concentração de proteína C-reativa (PCR) e que se mantiveram durante o período de administração. As alterações na PCR observadas com o tratamento com tofacitinib não revertem totalmente no prazo de 2 semanas após a descontinuação, indicando uma duração mais prolongada da atividade farmacodinâmica comparado com a semivida.

Estudos com vacinas

Num ensaio clínico controlado de doentes com AR a iniciar 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia ou placebo, o número de respondedores à vacina antigripal foi semelhante em ambos os grupos: tofacitinib (57%) e placebo (62%). Para a vacina pneumocócica polissacárida o número de respondedores foi o seguinte: 32% nos doentes em tratamento com tofacitinib e MTX, 62% para tofacitinib em monoterapia, 62% para MTX em monoterapia e 77% para o placebo. O significado clínico destes achados é desconhecido, no entanto, foram obtidos resultados semelhantes num outro estudo independente com vacinas antigripal e pneumocócica

polissacárida em doentes em tratamento de longa duração com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

Foi realizado um estudo controlado em doentes com AR com MTX como tratamento de suporte, imunizados com uma vacina de vírus do herpes vivo atenuado 2 a 3 semanas antes de iniciarem um tratamento de 12 semanas com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia ou placebo. Foi observada evidência de respostas, humoral e mediada por células ao VZV, nos doentes tratados com tofacitinib e com placebo às 6 semanas. Estas respostas foram semelhantes às observadas em voluntários saudáveis com idade igual ou superior a 50 anos. Um doente sem antecedentes de infeção por varicela e sem anticorpos anti varicela no início do tratamento teve disseminação da estirpe de varicela da vacina, 16 dias após a vacinação. Tofacitinib foi descontinuado e o doente recuperou após tratamento com doses padrão de medicação antiviral. Subsequentemente, este doente desenvolveu uma resposta humoral e celular robusta, embora tardia, à vacina (ver secção 4.4).

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

A eficácia e a segurança de tofacitinib comprimidos revestidos por película foram avaliadas em 6 estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados em doentes com mais de 18 anos de idade com AR ativa, diagnosticados de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR). A Tabela 9 fornece informação relativa ao desenho do estudo e as características da população.

Tabela 9: Ensaios clínicos de fase 3 com doses de 5 mg e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em doentes com AR

| Estudos | Estudo I (ORAL Solo) | Estudo II (ORAL Sync) | Estudo III (ORAL Standard) | Estudo IV (ORAL Scan) | Estudo V (ORAL Step) | Estudo VI (ORAL Start) | Estudo VII (ORAL Strategy) |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--|
| População | DMARD- RI | DMARD- RI | MTX-RI | MTX-RI | iTNF-RI | Sem tratamento prévio a MTX (MTX- naïve) ^a | MTX-RI |
| Controlo | Placebo | Placebo | Placebo | Placebo | Placebo | MTX | MTX, ADA |
| Tratamento de suporte | Nenhum ^b | DMARDcs | MTX | MTX | MTX | Nenhum ^b | 3 braços paralelos: <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib monoterapia • Tofacitinib+M TX • ADA+MTX |
| Características principais | Monoterapi a | Vários DMARDcs | Controlo ativo (adalimum ab) | Raio X | iTNF-RI | Monoterapi a, comparador ativo (MTX), Raio X | Tofacitinib com e sem MTX comparativament e a ADA com MTX |
| Número de doentes tratados | 610 | 792 | 717 | 797 | 399 | 956 | 1.146 |

| Estudos | Estudo I (ORAL Solo) | Estudo II (ORAL Sync) | Estudo III (ORAL Standard) | Estudo IV (ORAL Scan) | Estudo V (ORAL Step) | Estudo VI (ORAL Start) | Estudo VII (ORAL Strategy) |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------|-------------------------------|
| Duração total do estudo | 6 meses | 1 ano | 1 ano | 2 anos | 6 meses | 2 anos | 1 ano |
| Parâmetros de avaliação coprimários de eficácia ^c | Mês 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6 | Mês 6: ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mês 3: HAQ-DI | Mês 6: ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mês 3: HAQ-DI | Mês 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VS) < 2,6 Mês 3: HAQ-DI | Mês 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6 | Mês 6: mTSS ACR70 | Mês 6: ACR50 |
| Tempo de resgate obrigatório de placebo para 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia | Mês 3 | Mês 6 (os indivíduos a tomar placebo com < 20% de melhoria nas contagens de articulações tumefactas e sensíveis avançavam para o tofacitinib no mês 3) | | | Mês 3 | NA | NA |

^a ≤ 3 doses semanais (MTX-naïve).

^b Eram permitidos antimaláricos.

^c Parâmetros de avaliação coprimários conforme descrito a seguir: alteração média desde o início do tratamento na mTSS; percentagem de indivíduos que alcançavam respostas ACR20 ou ACR70; alteração média desde o início do tratamento no HAQ-DI; percentagem de indivíduos que alcançavam uma DAS28-4(VS) < 2,6 (remissão).

mTSS= Pontuação *total de Sharp* modificada, ACR20(70)= Melhoria ≥ 20% (≥ 70%) segundo o *American College of Rheumatology*, DAS28= Pontuação da atividade da doença de 28 articulações, VS= Velocidade de sedimentação, HAQ-DI= Questionário de avaliação de saúde- Índice de Incapacidade, DMARD= medicamento antirreumático modificador da doença, RI= Responder inadequado, DMARDcs= DMARD convencional sintético, iTNF= Inibidor do fator de necrose tumoral, NA= não aplicável

ADA=adalimumab, MTX=metotrexato.

Resposta clínica

Resposta ACR

As percentagens de doentes tratados com tofacitinib que alcançaram respostas ACR20, ACR50 e ACR70 nos estudos ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start e ORAL Strategy são apresentadas na Tabela 10. Em todos os estudos, os doentes tratados com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia tiveram taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 estatisticamente significativas no mês 3 e no mês 6 *versus* os doentes tratados com placebo (ou *versus* MTX no estudo ORAL Start).

Durante o estudo ORAL Strategy, as respostas com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia + MTX foram numericamente semelhantes comparativamente a 40 mg de adalimumab + MTX e ambas foram numericamente superiores a 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

O efeito do tratamento foi semelhante em todos os doentes, independentemente da presença do fator reumatoide, idade, sexo, raça ou estado da doença. O início de ação foi rápido (tão cedo como a semana 2 nos estudos ORAL Solo, ORAL Sync e ORAL Step) e a magnitude da resposta continuou a melhorar com a duração do tratamento. Tal como aconteceu com a resposta ACR global em doentes tratados com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia,

todos os componentes da resposta ACR melhoraram consistentemente desde o início do tratamento, incluindo: contagem de articulações tumefactas e dolorosas, avaliação global pelo doente e pelo médico, pontuação no índice de incapacidade, avaliação da dor e da PCR comparativamente a doentes em tratamento com placebo mais MTX ou outros DMARDs em todos os estudos.

Tabela 10: Proporção (%) de doentes com uma resposta ACR

| ORAL Solo: respondedores inadequados a DMARDs | | | | | |
|--|--------------|---|---|------------------------|--|
| Parâmetro de avaliação | Tempo | Placebo N=122 | Monoterapia com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia N=241 | | Monoterapia com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia N=243 |
| ACR20 | Mês 3 | 26 | 60*** | | 65*** |
| | Mês 6 | NA | 69 | | 71 |
| ACR50 | Mês 3 | 12 | 31*** | | 37*** |
| | Mês 6 | NA | 42 | | 47 |
| ACR70 | Mês 3 | 6 | 15* | | 20*** |
| | Mês 6 | NA | 22 | | 29 |
| ORAL Sync: respondedores inadequados a DMARDs | | | | | |
| Parâmetro de avaliação | Tempo | Placebo + DMARD(s) N=158 | 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia + DMARD(s) N=312 | | 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia + DMARD(s) N=315 |
| ACR20 | Mês 3 | 27 | 56*** | | 63*** |
| | Mês 6 | 31 | 53*** | | 57*** |
| | Mês 12 | NA | 51 | | 56 |
| ACR50 | Mês 3 | 9 | 27*** | | 33*** |
| | Mês 6 | 13 | 34*** | | 36*** |
| | Mês 12 | NA | 33 | | 42 |
| ACR70 | Mês 3 | 2 | 8** | | 14*** |
| | Mês 6 | 3 | 13*** | | 16*** |
| | Mês 12 | NA | 19 | | 25 |
| ORAL Standard: respondedores inadequados ao MTX | | | | | |
| Parâmetro de avaliação | Tempo | Placebo N=105 | Tofacitinib duas vezes por dia + MTX | | 40 mg de adalimumab QOW + MTX N=199 |
| ACR20 | | | 5 mg N=198 | 10 mg N=197 | |
| | Mês 3 | 26 | 59*** | 57*** | 56*** |
| | Mês 6 | 28 | 51*** | 51*** | 46** |
| | Mês 12 | NA | 48 | 49 | 48 |
| ACR50 | Mês 3 | 7 | 33*** | 27*** | 24*** |
| | Mês 6 | 12 | 36*** | 34*** | 27** |
| | Mês 12 | NA | 36 | 36 | 33 |
| ACR70 | Mês 3 | 2 | 12** | 15*** | 9* |
| | Mês 6 | 2 | 19*** | 21*** | 9* |
| | Mês 12 | NA | 22 | 23 | 17 |
| ORAL Scan: respondedores inadequados ao MTX | | | | | |
| Parâmetro de avaliação | Tempo | Placebo + MTX N=156 | 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia + MTX N=316 | | 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia + MTX N=309 |
| ACR20 | Mês 3 | 27 | 55*** | | 66*** |

| | | | | |
|---|--------------|--------------------------------|---|--|
| | Mês 6 | 25 | 50*** | 62*** |
| | Mês 12 | NA | 47 | 55 |
| | Mês 24 | NA | 40 | 50 |
| ACR50 | Mês 3 | 8 | 28*** | 36*** |
| | Mês 6 | 8 | 32*** | 44*** |
| | Mês 12 | NA | 32 | 39 |
| | Mês 24 | NA | 28 | 40 |
| ACR70 | Mês 3 | 3 | 10** | 17*** |
| | Mês 6 | 1 | 14*** | 22*** |
| | Mês 12 | NA | 18 | 27 |
| | Mês 24 | NA | 17 | 26 |
| ORAL Step: respondedores inadequados a inibidor do TNF | | | | |
| Parâmetro de avaliação | Tempo | Placebo + MTX N=132 | 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia + MTX N=133 | 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia + MTX N=134 |
| ACR20 | Mês 3 | 24 | 41* | 48*** |
| | Mês 6 | NA | 51 | 54 |
| ACR50 | Mês 3 | 8 | 26*** | 28*** |
| | Mês 6 | NA | 37 | 30 |
| ACR70 | Mês 3 | 2 | 14*** | 10* |
| | Mês 6 | NA | 16 | 16 |
| ORAL Start: MTX-sem tratamento prévio | | | | |
| Parâmetro de avaliação | Tempo | MTX N=184 | Monoterapia com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia N=370 | Monoterapia com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia N=394 |
| ACR20 | Mês 3 | 52 | 69*** | 77*** |
| | Mês 6 | 51 | 71*** | 75*** |
| | Mês 12 | 51 | 67** | 71*** |
| | Mês 24 | 42 | 63*** | 64*** |
| ACR50 | Mês 3 | 20 | 40*** | 49*** |
| | Mês 6 | 27 | 46*** | 56*** |
| | Mês 12 | 34 | 49** | 55*** |
| | Mês 24 | 28 | 48*** | 49*** |
| ACR70 | Mês 3 | 5 | 20*** | 26*** |
| | Mês 6 | 12 | 25*** | 37*** |
| | Mês 12 | 15 | 28** | 38*** |
| | Mês 24 | 15 | 34*** | 37*** |

| ORAL Strategy: respondedores inadequados ao MTX | | | | |
|--|--------------|---|---|-----------------------------------|
| Parâmetro de avaliação | Tempo | 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia N=384 | 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia + MTX N=376 | Adalimumab + MTX N=386 |
| ACR20 | Mês 3 | 62,50 | 70,48† | 69,17 |
| | Mês 6 | 62,84 | 73,14† | 70,98 |
| | Mês 12 | 61,72 | 70,21† | 67,62 |
| ACR50 | Mês 3 | 31,51 | 40,96† | 37,31 |
| | Mês 6 | 38,28 | 46,01† | 43,78 |
| | Mês 12 | 39,31 | 47,61† | 45,85 |
| ACR70 | Mês 3 | 13,54 | 19,41† | 14,51 |
| | Mês 6 | 18,23 | 25,00† | 20,73 |
| | Mês 12 | 21,09 | 28,99† | 25,91 |

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ versus placebo (versus MTX para o ORAL start)

† $p < 0,05$ – 5 mg de tofacitinib + MTX versus 5 mg de tofacitinib para o ORAL Strategy (valores p normais sem ajuste de comparação múltipla)

QOW=em semanas alternadas, N=número de indivíduos analisados, ACR20/50/70=melhoria $\geq 20, 50, 70\%$ segundo o *American College of Rheumatology*, NA=não aplicável; MTX=metotrexato.

Resposta DAS28-4 (VS)

Os doentes dos estudos de fase 3 tinham uma pontuação média da atividade da doença (DAS28-4 [VS]) de 6,1-6,7 no início do tratamento. Foram observadas reduções significativas na DAS28-4 (VS) desde o início do tratamento (melhoria média) de 1,8-2,0 e 1,9-2,2 nos doentes tratados com doses de 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, respetivamente, comparativamente aos doentes tratados com placebo (0,7-1,1) no mês 3. A proporção de doentes que alcançaram remissão clínica DAS28 (DAS28-4 [VS] < 2,6) no ORAL Step, ORAL Sync e ORAL Standard é apresentada na Tabela 11.

Tabela 11: Número (%) de indivíduos que alcançaram remissão DAS28 - 4(VS) < 2,6 nos meses 3 e 6

| | Ponto no tempo | N | % |
|--|-----------------------|----------|----------|
| ORAL Step: respondedores inadequados aos inibidores TNF | | | |
| Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia + MTX | Mês 3 | 133 | 6 |
| Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia + MTX | Mês 3 | 134 | 8* |
| Placebo + MTX | Mês 3 | 132 | 2 |
| ORAL Sync: respondedores inadequados ao DMARD | | | |
| Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia | Mês 6 | 312 | 8* |
| Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia | Mês 6 | 315 | 11*** |
| Placebo | Mês 6 | 158 | 3 |
| ORAL Standard: respondedores inadequados ao MTX | | | |
| Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia + MTX | Mês 6 | 198 | 6* |
| Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia + MTX | Mês 6 | 197 | 11*** |
| Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX | Mês 6 | 199 | 6* |
| Placebo + MTX | Mês 6 | 105 | 1 |

* $p < 0,05$, *** $p < 0,0001$ versus placebo, SC=subcutâneo, QOW=em semanas alternadas, N=número de indivíduos analisados, DAS28= Pontuação da atividade da doença de 28 articulações, VS=velocidade de sedimentação.

Resposta radiográfica

Nos estudos ORAL Scan e ORAL Start, a inibição da progressão de lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a alteração média desde o momento inicial na mTSS e respetivos componentes, a pontuação da erosão e a pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA), nos meses 6 e 12.

No estudo ORAL Scan, 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia mais MTX como tratamento de suporte resultou numa inibição significativamente superior da progressão de lesões estruturais comparativamente ao placebo mais MTX nos meses 6 e 12. Quando administrado com uma dose de 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib mais MTX demonstrou efeitos semelhantes na progressão média das lesões estruturais (não estatisticamente significativo). A análise das pontuações da erosão e do EEA foi consistente com os resultados globais.

No grupo placebo mais MTX, 78% dos doentes não apresentavam progressão radiográfica (alteração na mTSS igual ou inferior a 0,5) no mês 6 comparativamente a 89% e 87% dos doentes tratados com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib (mais MTX) duas vezes por dia, respetivamente (ambos significativos *versus* placebo mais MTX).

No estudo ORAL Start, a monoterapia com tofacitinib resultou numa inibição significativamente superior da progressão das lesões estruturais comparativamente ao MTX nos meses 6 e 12, conforme apresentado na Tabela 12, a qual se mantinha no mês 24. A análise das pontuações da erosão e do EEA foi consistente com os resultados globais.

No grupo MTX, 70% dos doentes não apresentavam progressão radiográfica no mês 6 comparativamente com 83% e 90% dos doentes tratados com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, respetivamente, ambos significativos *versus* MTX.

Tabela 12: Alterações radiográficas nos meses 6 e 12

| | ORAL Scan: respondedores inadequados ao MTX | | | | |
|----------------------|---|---|---|--|--|
| | Placebo + MTX N=139 Média (DP)^a | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia + MTX N=277 Média (DP)^a | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia + MTX Diferença média em relação ao placebo^b (IC) | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia + MTX N=290 Média (DP)^a | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia + MTX Diferença média em relação ao placebo^b (IC) |
| mTSS ^c | | | | | |
| Início de tratamento | 33 (42) | 31 (48) | - | 37 (54) | - |
| Mês 6 | 0.5 (2,0) | 0,1 (1,7) | -0.3 (-0,7; 0,0) | 0.1 (2,0) | -0.4 (-0,8; 0,0) |
| Mês 12 | 1.0 (3,9) | 0,3 (3,0) | -0.6 (-1,3; 0,0) | 0.1 (2,9) | -0.9 (-1,5; -0,2) |
| | ORAL Start: MTX-sem tratamento prévio | | | | |
| | MTX N=168 Média (DP)^a | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia N=344 Média (DP)^a | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia Diferença média em relação ao MTX^d (IC) | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia N=368 Média (DP)^a | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia Diferença média em relação ao MTX^d (IC) |

| | | | | | |
|----------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| mTSS ^c | | | | | |
| Início de tratamento | 16 (29) | 20 (41) | - | 19 (39) | - |
| Mês 6 | 0,9 (2,7) | 0,2 (2,3) | -0,7 (-1,0; -0,3) | 0,0 (1,2) | -0,8 (-1,2; -0,4) |
| Mês 12 | 1,3 (3,7) | 0,4 (3,0) | -0,9 (-1,4; -0,4) | 0,0 (1,5) | -1,3 (-1,8; -0,8) |

^a DP = desvio padrão

^b Diferença entre médias de mínimos quadrados de tofacitinib menos placebo (IC 95% = intervalo de confiança de 95%)

^c Os dados do mês 6 e do mês 12 são alterações médias desde o início de tratamento

^d Diferença entre médias de mínimos quadrados de tofacitinib menos MTX (IC 95% = intervalo de confiança de 95%)

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

Tofacitinib, isolado ou em associação com MTX, demonstrou melhorias na função física, conforme medido pelo HAQ-DI. Os doentes em tratamento com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram melhoria significativamente superior desde o início de tratamento na função física comparativamente ao placebo no mês 3 (estudos ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard e ORAL Step) e no mês 6 (estudo ORAL Sync e ORAL Standard). Os doentes tratados com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram melhoria significativamente superior desde o momento basal na função física comparativamente ao placebo logo na semana 2 nos estudos ORAL Solo e ORAL Sync. Alterações no HAQ-DI desde o início do tratamento nos estudos ORAL Standard, ORAL Step e ORAL Sync são apresentadas na Tabela 13.

Table 13: Alteração média dos MQ desde o início do tratamento no HAQ-DI no mês 3

| Placebo + MTX | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia + MTX | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia + MTX | Adalimumab 40 mg QOW + MTX |
|---|---|--|----------------------------|
| ORAL Standard: respondedores inadequados ao MTX | | | |
| N=96 | N=185 | N=183 | N=188 |
| -0,24 | -0,54*** | -0,61*** | -0,50*** |
| ORAL Step: respondedores inadequados a inibidor do TNF | | | |
| N=118 | N=117 | N=125 | NA |
| -0,18 | -0,43*** | -0,46*** | NA |
| Placebo + DMARD(s) | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia + DMARD(s) | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia + DMARD(s) | |
| ORAL Sync: respondedores inadequados a DMARD | | | |
| N=147 | N=292 | N=292 | NA |
| -0,21 | -0,46*** | -0,56*** | NA |

*** $p < 0,0001$, tofacitinib *versus* placebo + MTX, MQ = mínimos quadrados, N = número de doentes, QOW = em semanas alternadas, NA = não aplicável, HAQ-DI = questionário de avaliação de saúde – Índice de Incapacidade

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelo questionário *Short Form Health Survey* (SF-36). Os doentes em tratamento com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia tiveram melhorias significativamente superiores desde o início do tratamento comparativamente ao placebo em todos os 8 domínios, bem como nas pontuações do Resumo da Componente Física e do Resumo da Componente Mental no mês 3 nos estudos ORAL Solo, ORAL Scan e ORAL Step. No estudo ORAL Scan, as melhorias médias no SF-36 foram mantidas até 12 meses nos doentes tratados com tofacitinib.

A melhoria da fadiga foi avaliada com a escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) no mês 3 em todos os estudos. Os doentes em tratamento com

5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram uma melhoria significativamente superior desde o início do tratamento na fadiga comparativamente ao placebo em todos os 5 estudos. Nos estudos ORAL Standard e ORAL Scan, as melhorias médias na FACIT-F mantiveram-se até 12 meses nos doentes tratados com tofacitinib.

A melhoria do sono foi avaliada utilizando as escalas resumidas *Sleep Problems Index I e II* da escala *Medical Outcomes Study Sleep* (MOS-Sleep) no mês 3 em todos os estudos. Os doentes em tratamento com 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram uma melhoria significativamente superior desde o momento basal em ambas as escalas comparativamente ao placebo nos estudos ORAL Sync, ORAL Standard e ORAL Scan. Nos estudos ORAL Standard e ORAL Scan, as melhorias médias em ambas as escalas mantiveram-se até 12 meses nos doentes tratados com tofacitinib.

Durabilidade das respostas clínicas

A durabilidade do efeito foi avaliada pelas taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 em estudos com uma duração máxima de dois anos. As alterações na média do HAQ-DI e da DAS28-4 (VS) foram mantidas em ambos os grupos de tratamento com tofacitinib até ao fim dos estudos.

A evidência da persistência da eficácia do tratamento com tofacitinib até 7 anos é também fornecida pelos dados dos estudos de seguimento de longa duração em regime aberto, um concluído e outro em curso.

Dados de segurança controlados a longo prazo

O estudo de vigilância ORAL (A3921133) foi um grande estudo (N=4.362) de vigilância da segurança pós-comercialização aleatorizado, controlado por substância ativa em doentes com artrite reumatoide com 50 anos de idade ou mais e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional (definem-se os fatores de risco CV como: se tem hábitos tabágicos, diagnóstico de hipertensão, diabetes *mellitus*, história familiar de doença coronária prematura, história de doença arterial coronária, incluindo antecedentes de procedimento de revascularização, bypass das artérias coronárias, enfarte do miocárdio, paragem cardíaca, angina instável, síndrome coronária aguda e presença de doença extra-articular associada a AR, por ex., nódulos, síndrome de *Sjögren*, anemia de doença crónica, manifestações pulmonares). Foi exigido que os doentes estivessem a tomar uma dose estável de metotrexato no início do estudo; foram permitidos ajustes da dose durante o estudo.

Os doentes foram aleatorizados para receber tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, tofacitinib 5 mg duas vezes por dia ou um inibidor do TNF (o inibidor do TNF era etanercept 50 mg uma vez por semana ou adalimumab 40 mg em semanas alternadas) em regime aberto segundo um rácio de 1:1:1. Os parâmetros de avaliação co-primários eram neoplasias malignas adjudicadas, excluindo CPNM, e acontecimentos cardiovasculares adversos *major* (MACE) adjudicados; a incidência cumulativa e a avaliação estatística dos parâmetros de avaliação foram efetuadas em ocultação. Tratou-se de um estudo dirigido por acontecimentos que também exigia, pelo menos, 1.500 doentes para serem seguidos durante 3 anos. O tratamento do estudo de tofacitinib 10 mg duas vezes por dia foi interrompido e os doentes passaram para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia devido a um sinal dependente da dose de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV). Os dados dos doentes do braço de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, recolhidos antes e após a alteração da dose, foram analisados no seu grupo de tratamento aleatorizado original.

O estudo não cumpriu o critério de não inferioridade para a comparação primária das doses combinadas de tofacitinib com o inibidor do TNF, uma vez que o limite superior do IC de 95%

para o HR excedeu o critério de não inferioridade predefinido de 1,8 para os MACE adjudicados e as neoplasias malignas adjudicadas, excluindo CPNM.

Os resultados finais relativos a MACE, enfarte do miocárdio, neoplasias malignas excluindo CPNM, cancro do pulmão e linfoma, são apresentados abaixo para cada braço de tratamento aleatorizado. São apresentados os resultados da análise de segurança provisória (2019) relativos a TEV, infeções graves e mortalidade.

MACE (incluindo enfarte do miocárdio)

Foi observado um aumento de casos de enfarte do miocárdio não fatal em doentes tratados com tofacitinib comparativamente ao inibidor do TNF.

Tabela 14: Taxa de incidência e hazard ratio para MACE e enfarte do miocárdio

| | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia^a | Todas as doses de tofacitinib^b | Inibidor do TNF |
|---------------------------------|--|---|--|------------------------|
| MACE^c | | | | |
| TI (IC de 95%) por 100 DA | 0,91 (0,67; 1,21) | 1,05 (0,78; 1,38) | 0,98 (0,79; 1,19) | 0,73 (0,52; 1,01) |
| HR (IC de 95%) vs. iTNF | 1,24 (0,81; 1,91) | 1,43 (0,94; 2,18) | 1,33 (0,91; 1,94) | |
| EM fatal^c | | | | |
| TI (IC de 95%) por 100 DA | 0,00 (0,00; 0,07) | 0,06 (0,01; 0,18) | 0,03 (0,01; 0,09) | 0,06 (0,0; 0,17) |
| HR (IC de 95%) vs. iTNF | 0,00 (0,00; Inf) | 1,03 (0,21; 5,11) | 0,50 (0,10; 2,49) | |
| EM não fatal^c | | | | |
| TI (IC de 95%) por 100 DA | 0,37 (0,22; 0,57) | 0,33 (0,19; 0,53) | 0,35 (0,24; 0,48) | 0,16 (0,07; 0,31) |
| HR (IC de 95%) vs. iTNF | 2,32 (1,02; 5,30) | 2,08 (0,89; 4,86) | 2,20 (1,02; 4,75) | |

^a O grupo de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia inclui dados de doentes que passaram de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, na sequência de uma alteração ao estudo.

^b Combinação das doses de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

^c Com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou no período de 60 dias após a descontinuação do tratamento. Abreviaturas: MACE = acontecimentos adversos cardiovasculares *major*, EM = enfarte do miocárdio, iTNF = inibidor do fator de necrose tumoral, TI = taxa de incidência, HR = *hazard ratio* (razão de risco), IC = intervalo de confiança, DA = doentes-ano, Inf = infinito

Foram identificados os seguintes fatores preditivos para o desenvolvimento de EM (fatal e não fatal) utilizando um modelo multivariado de Cox com seleção retrógrada: idade ≥ 65 anos, sexo masculino, hábitos tabágicos atuais ou passados, historial de diabetes e historial de doença arterial coronária (que inclui enfarte do miocárdio, doença cardíaca coronária, angina de peito estável ou procedimentos arteriais coronários) (ver secções 4.4 e 4.8).

Neoplasias malignas

Foi observado um aumento da incidência de neoplasias malignas excluindo CPNM, particularmente cancro do pulmão e linfoma, em doentes tratados com tofacitinib comparativamente ao inibidor do TNF.

Tabela 15: Taxa de incidência e hazard ratio para neoplasias malignas, excluindo CPNM^a

| | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia^a | Todas as doses de tofacitinib^b | Inibidor do TNF |
|---|--|---|--|------------------------|
| Neoplasias malignas excluindo CPNM | | | | |
| TI (IC de 95%) por 100 DA | 1,13 (0,87; 1,45) | 1,13 (0,86; 1,45) | 1,13 (0,94; 1,35) | 0,77 (0,55; 1,04) |
| HR (IC de 95%) vs. iTNF | 1,47 (1,00; 2,18) | 1,48 (1,00; 2,19) | 1,48 (1,04; 2,09) | |
| Cancro do pulmão | | | | |
| TI (IC de 95%) por 100 DA | 0,23 (0,12; 0,40) | 0,32 (0,18; 0,51) | 0,28 (0,19; 0,39) | 0,13 (0,05; 0,26) |
| HR (IC de 95%) vs. iTNF | 1,84 (0,74; 4,62) | 2,50 (1,04; 6,02) | 2,17 (0,95; 4,93) | |
| Linfoma | | | | |
| TI (IC de 95%) por 100 DA | 0,07 (0,02; 0,18) | 0,11 (0,04; 0,24) | 0,09 (0,04; 0,17) | 0,02 (0,00; 0,10) |
| HR (IC de 95%) vs. iTNF | 3,99 (0,45; 35,70) | 6,24 (0,75; 51,86) | 5,09 (0,65; 39,78) | |

^a Com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou após a descontinuação do tratamento até ao final do estudo

^b O grupo de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia inclui dados de doentes que passaram de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, na sequência de uma alteração ao estudo.

^c Combinação das doses de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

Abreviaturas: CPNM = cancro de pele não-melanoma, iTNF = inibidor do fator de necrose tumoral, TI = taxa de incidência, HR = *hazard ratio* (razão de risco), IC = intervalo de confiança, DA = doentes-ano

Foram identificados os seguintes fatores preditivos para o desenvolvimento de neoplasias malignas, excluindo CPNM, utilizando um modelo multivariado de Cox com seleção retrógrada: idade \geq 65 anos e hábitos tabágicos atuais ou passados (ver secções 4.4 e 4.8).

Tromboembolismo venoso (TEV)

Numa análise intercalar do estudo A3921133, foi observada uma incidência acrescida e dependente da dose de TEV em doentes tratados com tofacitinib comparativamente aos inibidores do TNF (ver secção 4.8). A maioria destes acontecimentos foi grave e alguns casos de EP resultaram em morte. As taxas de incidência (IC de 95%) para EP para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) e 0,09 (0,02-0,26) doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, respetivamente. Comparativamente aos inibidores do TNF, o HR para EP com tofacitinib 10 mg duas vezes por dia foi de 5,96 (1,75-20,33) e para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia o HR foi de 2,99 (0,81-11,06). As taxas de incidência (IC de 95%) para TVP para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) e 0,18 (0,07-0,39) doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, respetivamente. Comparativamente aos inibidores do TNF, o HR para TVP com tofacitinib 10 mg duas vezes por dia foi de 2,13 (0,80-5,69) e para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia o HR foi de 1,66 (0,60-4,57).

Mortalidade

Numa análise intercalar do estudo A3921133, foi observada mortalidade acrescida no prazo de 28 dias a contar do último tratamento em doentes tratados com tofacitinib comparativamente aos inibidores do TNF. As taxas de incidência (IC de 95%) foram de 0,89 (0,59-1,29) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, 0,57 (0,34-0,89) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e de 0,27 (0,12-0,51) para os inibidores do TNF; com um HR (IC de 95%) de 3,28 (1,55-6,95) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e de 2,11 (0,96-4,67) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia versus os inibidores do TNF. A mortalidade deveu-se maioritariamente a acontecimentos cardiovasculares, infeções e neoplasias malignas.

Quanto à mortalidade cardiovascular no prazo de 28 dias a contar do último tratamento, as taxas de incidência (IC de 95%) por 100 doentes/ano foram de 0,45 (0,24-0,75) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, de 0,24 (0,10-0,47) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e de 0,21 (0,08-0,43) para os inibidores do TNF; com um rácio da taxa de incidência (IRR) (IC de 95%) de 2,12 (0,80-6,20) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e de 1,14 (0,36-3,70) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia versus os inibidores do TNF.

Quanto a infeções fatais no prazo de 28 dias a contar do último tratamento, as taxas de incidência (IC de 95%) por 100 doentes/ano foram de 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) e de 0,06 (0,01-0,22) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e para os inibidores do TNF, respetivamente; com um IRR (IC de 95%) de 3,70 (0,71-36,5) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e de 3,00 (0,54-30,4) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia versus os inibidores do TNF.

Infeções graves

Numa análise provisória para infeções graves não fatais, as taxas de incidência (IC de 95%) por 100 doentes/ano foram de 3,51 (2,93-4,16), de 3,35 (2,78-4,01) e de 2,79 (2,28-3,39) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e para os inibidores do TNF, respetivamente. O risco de infeções graves (fatais e não fatais) estava ainda mais aumentado nos doentes com mais de 65 anos de idade comparativamente aos doentes mais jovens no estudo A3921133.

Artrite psoriática

A eficácia e a segurança de tofacitinib comprimidos revestidos por película foram avaliadas em 2 estudos de Fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo em doentes adultos com APs ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas). Os doentes tinham de ter psoríase em placas ativa na consulta de seleção. Para ambos os estudos, os parâmetros de avaliação primários foram a taxa de resposta ACR20 e a alteração no HAQ-DI desde o início do estudo no mês 3.

O estudo PsA-I (OPAL BROADEN) avaliou 422 doentes que tinham tido uma resposta inadequada anterior (devido a falta de eficácia ou a intolerância) a um DMARDcs (MTX para 92,7% dos doentes); 32,7% dos doentes deste estudo tinham uma resposta anterior inadequada a > 1 DMARDcs ou a 1 DMARDcs e um DMARD sintético dirigido (DMARDts). No estudo OPAL BROADEN, não era permitido tratamento anterior com inibidores do TNF. Todos os doentes tinham de ter um DMARDcs concomitante; 83,9% dos doentes receberam MTX concomitante, 9,5% dos doentes receberam sulfassalazina concomitante e 5,7% dos doentes receberam leflunomida concomitante. A mediana da duração da doença APs foi de 3,8 anos. No início do estudo, 79,9% e 56,2% dos doentes tinham entesite e dactilite, respetivamente. Os doentes aleatorizados para o braço do tofacitinib receberam 5 mg duas vezes por dia ou 10 mg duas vezes por dia durante 12 meses. No mês 3, os doentes aleatorizados para o braço do placebo passaram a receber, em ocultação, 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e receberam o tratamento até ao mês 12. Os doentes aleatorizados para o braço do adalimumab (braço do controlo ativo) receberam 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas durante 12 meses.

O estudo PsA-II (OPAL BEYOND) avaliou 394 doentes que tinham descontinuado um inibidor do TNF devido a falta de eficácia ou intolerância; 36,0% tinham uma resposta inadequada anterior a > 1 DMARD biológico. Todos os doentes tinham de ter um DMARDcs concomitante; 71,6% dos doentes receberam MTX concomitante, 15,7% dos doentes receberam sulfassalazina concomitante e 8,6% dos doentes receberam leflunomida concomitante. A mediana da duração da doença APs foi de 7,5 anos. No início do estudo, 80,7% e 49,2% dos doentes tinham entesite e dactilite, respetivamente. Os doentes aleatorizados para o braço do tofacitinib receberam 5 mg duas vezes por dia ou 10 mg duas vezes por dia durante 6 meses. No mês 3, os doentes aleatorizados para o braço do placebo passaram a receber, em ocultação, 5 mg de tofacitinib

duas vezes por dia ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e receberam o tratamento até ao mês 6.

Sinais e sintomas

O tratamento com tofacitinib resultou em melhorias significativas de alguns dos sinais e sintomas de APs, tal como avaliado pelos critérios de resposta ACR20 comparativamente ao placebo no mês 3. Os resultados da eficácia para parâmetros de avaliação importantes avaliados são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Proporção (%) de doentes com APs que alcançaram resposta clínica e alteração média desde o início do estudo nos estudos OPAL BROADEN e OPAL BEYOND

| Grupo de tratamento | Respondedores inadequados a DMARD sintético convencional ^a (Sem tratamento prévio a iTNF) | | | Respondedores inadequados a iTNF ^b | |
|---------------------|--|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| | OPAL BROADEN | | | OPAL BEYOND ^c | |
| | Placebo | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia | Adalimumab 40 mg SC a cada 2 semanas (SC q2W) | Placebo | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia |
| N | 105 | 107 | 106 | 131 | 131 |
| ACR20 | | | | | |
| Mês 3 | 33 | 50% ^{d,*} | 52% [*] | 24% | 50% ^{d,***} |
| Mês 6 | % | 59% | 64% | NA | 60% |
| Mês 12 | NA | 68% | 60% | - | - |
| ACR50 | | | | | |
| Mês 3 | 10 | 28% ^{e,**} | 33% ^{***} | 15% | 30% ^{e,*} |
| Mês 6 | % | 38% | 42% | NA | 38% |
| Mês 12 | NA | 45% | 41% | - | - |
| ACR70 | | | | | |
| Mês 3 | 5% | 17% ^{e,*} | 19% [*] | 10% | 17% |
| Mês 6 | NA | 18% | 30% | NA | 21% |
| Mês 12 | NA | 23% | 29% | - | - |
| ΔLEI ^f | | | | | |
| Mês 3 | -0,4 | -0,8 | -1,1 [*] | -0,5 | -1,3 [*] |
| Mês 6 | NA | -1,3 | -1,3 | NA | -1,5 |
| Mês 12 | NA | -1,7 | -1,6 | - | - |
| ΔDSS ^f | | | | | |
| Mês 3 | -2,0 | -3,5 | -4,0 | -1,9 | -5,2 [*] |
| Mês 6 | NA | -5,2 | -5,4 | NA | -6,0 |
| Mês 12 | NA | -7,4 | -6,1 | - | - |
| PASI75 ^g | | | | | |
| Mês 3 | 15 | 43% ^{d,***} | 39% ^{**} | 14% | 21% |
| Mês 6 | % | 46% | 55% | NA | 34% |
| Mês 12 | NA | 56% | 56% | - | - |
| | NA | | | | |

* p nominal ≤ 0,05; ** p nominal < 0,001; *** p nominal < 0,0001 para tratamento ativo *versus* placebo no Mês 3.

Abreviaturas: ASC=área de superfície corporal; ΔLEI=alteração desde o início do estudo no *Leeds Enthesitis Index*; ΔDSS=alteração desde o início do estudo no *Dactylitis Severity Score*; ACR20/50/70=melhoria ≥ 20%, 50%, 70% segundo o *American College of Rheumatology*; DMARDcs=medicamento antirreumático modificador da doença convencional sintético; N=número de doentes aleatorizados e tratados; NA=Não aplicável, uma vez que não estão disponíveis dados do tratamento com placebo para além do mês 3 pois os doentes passaram de placebo para 5 mg de

tofacitinib duas vezes por dia ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia; SC q2w=por via subcutânea a cada 2 semanas; iTNF=inibidor do fator de necrose tumoral; PASI=*Psoriasis Area and Severity index*; PASI75= melhoria $\geq 75\%$ no PASI.

- ^a Resposta inadequada a, pelo menos, 1 DMARDcs devido a falta de eficácia e/ou intolerabilidade.
- ^b Resposta inadequada a, pelo menos, 1 iTNF devido a falta de eficácia e/ou intolerabilidade.
- ^c O OPAL BEYOND teve uma duração de 6 meses.
- ^d Alcançou significado estatístico globalmente para $p \leq 0,05$ segundo o procedimento de testes descendentes pré-especificado.
- ^e Alcançou significado estatístico dentro da família ACR (ACR50 e ACR70) para $p \leq 0,05$ segundo o procedimento de testes descendentes pré-especificado.
- ^f Para doentes com pontuação no início do estudo > 0 .
- ^g Para doentes com ASC $\geq 3\%$ e PASI > 0 no início do estudo.

Os doentes tratados com 5 mg de tofacitinib 2 vezes por dia, tanto os naïve para inibidores do TNF como os respondedores inadequados a inibidores do TNF, tiveram taxas de respostas ACR20 significativamente superiores comparativamente ao placebo no mês 3. A análise em função da idade, género, raça, atividade da doença no início do estudo e subtipo de APs não identificaram diferenças na resposta ao tofacitinib. O número de doentes com artrite mutilante ou envolvimento axial era demasiado pequeno para permitir uma avaliação significativa. Foram observadas taxas de resposta ACR20 estatisticamente significativas com 5 mg de tofacitinib 2 vezes por dia em ambos os estudos logo na Semana 2 (primeira avaliação após o início do estudo) comparativamente ao placebo.

No estudo OPAL BROADEN, foi alcançada uma resposta do tipo Atividade Mínima da Doença (MDA, *Minimal Disease Activity*) por 26,2%, 25,5% e 6,7% dos doentes tratados com 5 mg de tofacitinib 2 vezes por dia, adalimumab e placebo, respetivamente (diferença entre tratamentos com 5 mg de tofacitinib 2 vezes por dia em relação ao placebo de 19,5% [IC 95%: 9,9, 29,1]) no mês 3. No estudo OPAL BEYOND, foi alcançada MDA por 22,9% e 14,5% dos doentes tratados com 5 mg de tofacitinib 2 vezes por dia e placebo, respetivamente, contudo 5 mg de tofacitinib 2 vezes por dia não alcançou significado estatístico nominal (diferença entre tratamentos em relação ao placebo de 8,4% [IC 95%: -1,0, 17,8] no mês 3).

Resposta radiográfica

No estudo OPAL BROADEN, a progressão das lesões estruturais foi avaliada radiograficamente utilizando a Pontuação total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) e a proporção de doentes com progressão radiográfica (aumento na mTSS desde o início do estudo superior a 0,5) foi avaliada no mês 12. No mês 12, 96% e 98% dos doentes em tratamento com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 40 mg de adalimumab subcutaneamente a cada 2 semanas, respetivamente, não tinham progressão radiográfica (aumento na mTSS desde o início do estudo igual ou inferior a 0,5).

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

A melhoria da função física foi medida com o HAQ-DI. Os doentes em tratamento com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram uma melhoria superior ($p \leq 0,05$) desde o início do estudo na função física comparativamente ao placebo no mês 3 (ver Tabela 17).

Tabela 17: Alteração desde o início do estudo no HAQ-DI nos estudos de APs OPAL BROADEN e OPAL BEYOND

| | Alteração média dos mínimos quadrados desde o início do estudo no HAQ-DI | | | | |
|---------------------|--|---------------------------------|------------------------------|---|---------------------------------|
| | Respondedores inadequados a DMARD convencional sintético ^a (Sem tratamento prévio a iTNF) | | | Respondedores inadequados a iTNF ^b | |
| | OPAL BROADEN | | | OPAL BEYOND | |
| Grupo de tratamento | Placebo | Tofacitinib 5 mg duas vezes por | Adalimumab 40 mg SC a cada 2 | Placebo | Tofacitinib 5 mg duas vezes por |
| | | | | | |

| | | dia | semanas | | dia |
|--------|-------|----------------------|--------------------|-------|------------------------|
| N | 104 | 107 | 106 | 131 | 129 |
| Mês 3 | -0,18 | -0,35 ^{c,*} | -0,38 [*] | -0,14 | -0,39 ^{c,***} |
| Mês 6 | NA | -0,45 | -0,43 | NA | -0,44 |
| Mês 12 | NA | -0,54 | -0,45 | NA | NA |

* p nominal $\leq 0,05$; *** p nominal $< 0,0001$ para tratamento ativo *versus* placebo no Mês 3.

Abreviaturas: DMARD=medicamento antirreumático modificador da doença; HAQ-DI: Questionário de avaliação de saúde- Índice de Incapacidade N=número total de doentes na análise estatística; SC q2w=por via subcutânea a cada 2 semanas; iTNF=inibidor do fator de necrose tumoral.

^a Resposta inadequada a, pelo menos, 1 DMARD convencional sintético (DMARDcs) devido a falta de eficácia e/ou intolerabilidade.

^b Resposta inadequada a, pelo menos, 1 inibidor do TNF (iTNF) devido a falta de eficácia e/ou intolerabilidade.

^c Alcançou significado estatístico globalmente para $p \leq 0,05$ segundo o procedimento de testes descendentes pré-especificado.

A taxa de respondedores HAQ-DI (resposta definida como uma diminuição desde o início do estudo $\geq 0,35$) no mês 3 nos estudos OPAL BROADEN e OPAL BEYOND foi de 53% e 50%, respetivamente, nos doentes em tratamento com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e de 31% e 28%, respetivamente, nos doentes em tratamento com 40 mg de adalimumab por via subcutânea a cada 2 semanas (apenas no OPAL BROADEN).

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelo SF-36v2 e a fadiga foi avaliada pelo FACIT-F. Os doentes em tratamento com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram uma melhoria superior desde o início do estudo comparativamente ao placebo no domínio da função física do SF-36v2, na pontuação do resumo da componente física do SF-36v2 e nas pontuações FACIT-F no mês 3 nos estudos OPAL BROADEN e OPAL BEYOND (p nominal $\leq 0,05$). As melhorias desde o início do estudo no SF-36v2 e no FACIT-F mantiveram-se até ao mês 6 (OPAL BROADEN e OPAL BEYOND) e ao mês 12 (OPAL BROADEN).

Os doentes em tratamento com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram uma melhoria superior na dor articular (tal como medida numa escala visual analógica de 0 a 100) desde o início do estudo na semana 2 (primeira avaliação após o início do estudo) até ao mês 3 comparativamente ao placebo nos estudos OPAL BROADEN e OPAL BEYOND (p nominal $\leq 0,05$).

Colite ulcerosa

A eficácia e a segurança de tofacitinib comprimidos revestidos por película para o tratamento de doentes adultos com CU moderada a gravemente ativa (pontuação Mayo de 6 a 12 com subpontuação endoscópica ≥ 2 e subpontuação de hemorragia retal ≥ 1) foram avaliadas em 3 estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo: 2 estudos de indução idênticos (OCTAVE Induction 1 e OCTAVE Induction 2) seguidos por um estudo de manutenção (OCTAVE Sustain). Os doentes incluídos tinham tido falência ao tratamento com, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou um inibidor do TNF. Eram permitidas doses estáveis concomitantes de aminosalicilatos e corticosteroides orais (prednisona ou uma dose diária equivalente até 25 mg) com desmame obrigatório dos corticosteroides até à sua descontinuação no prazo de 15 semanas a contar da entrada no estudo de manutenção. Tofacitinib foi administrado como monoterapia (ou seja, sem a utilização concomitante de medicamentos biológicos e imunossuppressores) para a CU.

A Tabela 18 fornece informação adicional a propósito do desenho do estudo e as características da população pertinentes.

Tabela 18: Estudos clínicos de fase 3 de doses de 5 mg e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em doentes com CU

| | OCTAVE Induction 1 | OCTAVE Induction 2 | OCTAVE Sustain |
|--|---|---|---|
| Grupos de tratamento (rácio de aleatorização) | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia Placebo (4:1) | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia Placebo (4:1) | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia Placebo (1:1:1) |
| Número de doentes incluídos | 598 | 541 | 593 |
| Duração do estudo | 8 semanas | 8 semanas | 52 semanas |
| Parâmetro de avaliação primário da eficácia | Remissão | Remissão | Remissão |
| Parâmetros de avaliação secundários principais | Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa | Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa | Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa Remissão sustentada sem corticosteroides entre os doentes em remissão no início do estudo |
| Falência com iTNF anterior | 51,3% | 52,1% | 44,7% |
| Falência com corticosteroide anterior | 74,9% | 71,3% | 75,0% |
| Falência com imunossupressor anterior | 74,1% | 69,5% | 69,6% |
| Utilização de corticosteroides no início do estudo | 45,5% | 46,8% | 50,3% |

Abreviaturas: iTNF=inibidor do fator de necrose tumoral; CU=colite ulcerosa.

Adicionalmente, a segurança e a eficácia de tofacitinib foram avaliadas num estudo de extensão, em regime aberto, de longa duração (OCTAVE Open). Os doentes que concluíram um dos estudos de indução (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) mas que não alcançaram resposta clínica ou os doentes que concluíram ou abandonaram precocemente o estudo de manutenção (OCTAVE Sustain) devido a falência ao tratamento eram elegíveis para o estudo OCTAVE Open. Os doentes do estudo OCTAVE Induction 1 ou do OCTAVE Induction 2 que não alcançaram resposta clínica após 8 semanas no OCTAVE Open tinham de abandonar o OCTAVE Open. Era igualmente necessário ter feito o desmame dos corticosteroides para entrar no OCTAVE Open.

Dados da eficácia da indução (OCTAVE Induction 1 e OCTAVE Induction 2)

O parâmetro de avaliação primário do OCTAVE Induction 1 e do OCTAVE Induction 2 era a proporção de doentes em remissão na Semana 8 e o parâmetro de avaliação secundário principal era a proporção de doentes com melhoria no aspeto endoscópico da mucosa na Semana 8. A remissão foi definida como remissão clínica (uma pontuação total na escala Mayo ≤ 2 sem qualquer subpontuação individual > 1) e subpontuação de hemorragia retal de 0. A melhoria do aspeto endoscópico da mucosa foi definida como uma subpontuação endoscópica de 0 ou 1.

Uma proporção significativamente superior de doentes tratados com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia alcançou remissão, melhoria do aspeto endoscópico da mucosa e resposta clínica na semana 8 comparativamente ao placebo em ambos os estudos, conforme ilustrado na Tabela 19.

Os resultados da eficácia baseados nas leituras endoscópicas nos centros do estudo foram consistentes com os resultados baseados nas leituras endoscópicas centralizadas.

Tabela 19: Proporção de doentes que alcançaram os parâmetros de avaliação da eficácia na semana 8 (estudo OCTAVE induction 1 e estudo OCTAVE induction 2)

| Parâmetro de avaliação | Estudo OCTAVE Induction 1 | | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| | Leitura endoscópica centralizada | | Leitura endoscópica local | |
| | Placebo | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia | Placebo | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia |
| | N=122 | N=476 | N=122 | N=476 |
| Remissão ^a | 8,2% | 18,5% [‡] | 11,5% | 24,8% [‡] |
| Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa ^b | 15,6% | 31,3% [†] | 23,0% | 42,4%* |
| Normalização do aspeto endoscópico da mucosa ^c | 1,6% | 6,7% [‡] | 2,5% | 10,9% [‡] |
| Resposta clínica ^d | 32,8% | 59,9%* | 34,4% | 60,7%* |
| Parâmetro de avaliação | Estudo OCTAVE induction 2 | | | |
| | Leitura endoscópica centralizada | | Leitura endoscópica local | |
| | Placebo | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia | Placebo | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia |
| | N=112 | N=429 | N=112 | N=429 |
| Remissão ^a | 3,6% | 16,6% [†] | 5,4% | 20,7% [†] |
| Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa ^b | 11,6% | 28,4% [†] | 15,2% | 36,4%* |
| Normalização do aspeto endoscópico da mucosa ^c | 1,8% | 7,0% [‡] | 0,0% | 9,1% [‡] |
| Resposta clínica ^d | 28,6% | 55,0%* | 29,5% | 58,0%* |

* p < 0,0001; † p < 0,001; ‡ p < 0,05.

N=número de doentes no conjunto de análise.

a. Parâmetro de avaliação primário: A remissão foi definida como remissão clínica (uma pontuação na escala Mayo ≤ 2 sem qualquer subpontuação individual > 1) e subpontuação de hemorragia retal de 0.

b. Parâmetro de avaliação secundário principal: A melhoria do aspeto endoscópico da mucosa foi definida como uma subpontuação endoscópica na escala Mayo de 0 (normal ou doença inativa) ou de 1 (eritema, diminuição do padrão vascular).

c. A normalização do aspeto endoscópico da mucosa foi definida como uma subpontuação endoscópica na escala Mayo de 0.

d. A resposta clínica foi definida como uma diminuição desde o início do estudo na escala Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$, com uma diminuição concomitante na subescala de hemorragia retal ≥ 1 ponto ou uma subpontuação absoluta de hemorragia retal de 0 ou 1.

Em ambos os subgrupos de doentes com ou sem falência ao tratamento anterior com um inibidor do TNF, uma proporção superior de doentes tratados com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia alcançou remissão e melhoria do aspeto endoscópico da mucosa na semana 8

comparativamente ao placebo. Esta diferença de tratamento era consistente entre os 2 subgrupos (Tabela 20).

Tabela 20. Proporção de doentes que alcançaram os parâmetros de avaliação primário e secundário principal da eficácia na semana 8 por subgrupos de terapêutica com inibidor do TNF (estudo OCTAVE induction 1 e estudo OCTAVE induction 2, leitura endoscópica centralizada)

| Estudo OCTAVE induction 1 | | |
|---|--------------------------|---|
| Parâmetro de avaliação | Placebo N=122 | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia N=476 |
| Remissão^a | | |
| Com falência com inibidor do TNF anterior | 1,6% (1/64) | 11,1% (27/243) |
| Sem falência com inibidor do TNF anterior ^b | 15,5% (9/58) | 26,2% (61/233) |
| Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa^c | | |
| Com falência com inibidor do TNF anterior | 6,3% (4/64) | 22,6% (55/243) |
| Sem falência com inibidor do TNF anterior ^b | 25,9% (15/58) | 40,3% (94/233) |
| Estudo OCTAVE induction 2 | | |
| Parâmetro de avaliação | Placebo N=112 | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia N=429 |
| Remissão^a | | |
| Com falência com inibidor do TNF anterior | 0,0% (0/60) | 11,7% (26/222) |
| Sem falência com inibidor do TNF anterior ^b | 7,7% (4/52) | 21,7% (45/207) |
| Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa^c | | |
| Com falência com inibidor do TNF anterior | 6,7% (4/60) | 21,6% (48/222) |
| Sem falência com inibidor do TNF anterior ^b | 17,3% (9/52) | 35,7% (74/207) |

TNF=fator de necrose tumoral; N=número de doentes no conjunto de análise.

- ^a. A remissão foi definida como remissão clínica (uma pontuação na escala Mayo ≤ 2 sem qualquer subpontuação individual > 1) e subpontuação de hemorragia retal de 0.
- ^b. Incluiu doentes sem tratamento anterior com inibidores do TNF
- ^c. A melhoria do aspeto endoscópico da mucosa foi definida como uma subpontuação endoscópica na escala Mayo de 0 (normal ou doença inativa) ou de 1 (eritema, diminuição do padrão vascular).

Foram observadas diferenças significativas entre 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e o placebo na mudança em relação ao início do estudo nas subpontuações de hemorragia retal e frequência das dejeções e na escala Mayo parcial, logo na semana 2, a primeira consulta do estudo agendada e em todas as consultas daí em diante.

Manutenção (OCTAVE Sustain)

Os doentes que completaram 8 semanas num dos estudos de indução e que alcançaram resposta clínica foram novamente aleatorizados para o estudo OCTAVE Sustain; 179 de 593 (30,2%) doentes estavam em remissão no início do estudo OCTAVE Sustain.

O parâmetro de avaliação primário do OCTAVE Sustain era a proporção de doentes em remissão na semana 52. Os 2 parâmetros de avaliação secundários principais eram a proporção

de doentes com melhoria do aspeto endoscópico na semana 52 e a proporção de doentes com remissão sustentada sem corticosteroides na semana 24 e na semana 52 entre os doentes em remissão no início do estudo OCTAVE Sustain.

Uma proporção significativamente superior de doentes nos grupos de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia alcançaram os seguintes parâmetros de avaliação na semana 52 comparativamente ao placebo: remissão, melhoria do aspeto endoscópico da mucosa, normalização do aspeto endoscópico da mucosa, manutenção da resposta clínica, remissão entre os doentes em remissão no início do estudo e remissão sustentada sem corticosteroides na semana 24 e na semana 52 entre os doentes em remissão no início do estudo, tal como ilustrado na Tabela 21.

Tabela 21: Proporção de doentes que alcançaram os parâmetros de avaliação da eficácia na Semana 52 (OCTAVE sustain)

| Parâmetro de avaliação | Leitura endoscópica centralizada | | | Leitura endoscópica local | | |
|--|----------------------------------|---|--|---------------------------|---|--|
| | Placebo N=198 | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia N=198 | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia N=197 | Placebo N=198 | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia N=198 | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia N=197 |
| Remissão ^a | 11,1% | 34,3%* | 40,6%* | 13,1% | 39,4%* | 47,7%* |
| Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa ^b | 13,1% | 37,4%* | 45,7%* | 15,7% | 44,9%* | 53,8%* |
| Normalização do aspeto endoscópico da mucosa ^c | 4,0% | 14,6%** | 16,8%* | 5,6% | 22,2%* | 29,4%* |
| Manutenção da resposta clínica ^d | 20,2% | 51,5%* | 61,9%* | 20,7% | 51,0%* | 61,4%* |
| Remissão entre os doentes em remissão no início do estudo ^{a,f} | 10,2% | 46,2%* | 56,4%* | 11,9% | 50,8%* | 65,5%* |
| Remissão sustentada sem corticosteroides na semana 24 e na semana 52 entre os doentes em remissão no início do estudo ^{e,f} | 5,1% | 35,4%* | 47,3%* | 11,9% | 47,7%* | 58,2%* |
| Remissão sem corticosteroides entre os doentes a tomar corticosteroides no início do estudo ^{a,g} | 10,9% | 27,7%† | 27,6%† | 13,9% | 32,7%† | 31,0%† |

* p < 0,0001; **p < 0,001; †p < 0,05 para tofacitinib *versus* placebo.

N=número de doentes no conjunto de análise.

- a. A remissão foi definida como remissão clínica (uma pontuação na escala Mayo ≤ 2 sem qualquer subpontuação individual > 1) e subpontuação de hemorragia retal de 0.
- b. A melhoria do aspeto endoscópico da mucosa foi definida como uma subpontuação endoscópica na escala Mayo de 0 (normal ou doença inativa) ou de 1 (eritema, diminuição do padrão vascular).
- c. A normalização do aspeto endoscópico da mucosa foi definida como uma subpontuação endoscópica na escala Mayo de 0.
- d. A manutenção da resposta clínica foi definida por uma diminuição desde o início do estudo de indução (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) na escala Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$, com uma diminuição concomitante na subescala de hemorragia retal ≥ 1 ponto ou uma pontuação de hemorragia retal de 0 ou 1. Os doentes tinham de ter resposta clínica no início do estudo de manutenção OCTAVE Sustain.
- e. A remissão sustentada sem corticosteroides foi definida como estando em remissão e sem tomar corticosteroides durante, pelo menos, 4 semanas antes da consulta da semana 24 e da semana 52.
- f. N=59 para placebo, N=65 para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, N=55 para 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia.
- g. N=101 para placebo, N=101 para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, N=87 para 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

Em ambos os subgrupos de doentes com ou sem falência ao tratamento com inibidor do TNF anterior, uma proporção superior de doentes tratados com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia alcançaram os seguintes parâmetros de avaliação na semana 52 do OCTAVE Sustain comparativamente ao placebo: remissão, melhoria do aspeto endoscópico da mucosa ou remissão sustentada sem corticosteroides na semana 24 e na semana 52 entre os doentes em remissão no início do estudo (Tabela 22). Esta diferença de tratamento em relação ao placebo era semelhante entre 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no subgrupo de doentes sem falência com inibidor do TNF anterior. No subgrupo de doentes com falência com inibidor do TNF anterior, a diferença de tratamento observada em relação ao placebo era numericamente superior para 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente a 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, com valores entre os 9,7 e os 16,7 pontos percentuais nos parâmetros de avaliação primário e secundários principais.

Tabela 22: Proporção de doentes que alcançaram os parâmetros de avaliação primário e secundário principal da eficácia na semana 52 por subgrupo de terapêutica com inibidor do TNF (OCTAVE sustain, leitura endoscópica centralizada)

| Parâmetro de avaliação | Placebo N=198 | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia N=198 | Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia N=197 |
|--|-------------------|--|--|
| Remissão^a | | | |
| Com falência com inibidor do TNF anterior | 10/89 (11,2%) | 20/83 (24,1%) | 34/93 (36,6%) |
| Sem falência com inibidor do TNF anterior ^b | 12/109 (11,0%) | 48/115 (41,7%) | 46/104 (44,2%) |
| Melhoria do aspeto endoscópico da mucosa^c | | | |
| Com falência com inibidor do TNF anterior | 11/89 (12,4%) | 25/83 (30,1%) | 37/93 (39,8%) |
| Sem falência com inibidor do TNF anterior ^b | 15/109 (13,8%) | 49/115 (42,6%) | 53/104 (51,0%) |
| Remissão sustentada sem corticosteroides na semana 24 e na semana 52 entre os doentes em remissão no início do estudo^d | | | |
| Com falência com inibidor do TNF anterior | 1/21 (4,8%) | 4/18 (22,2%) | 7/18 (38,9%) |
| Sem falência com inibidor do | 2/38 | 19/47 | 19/37 |

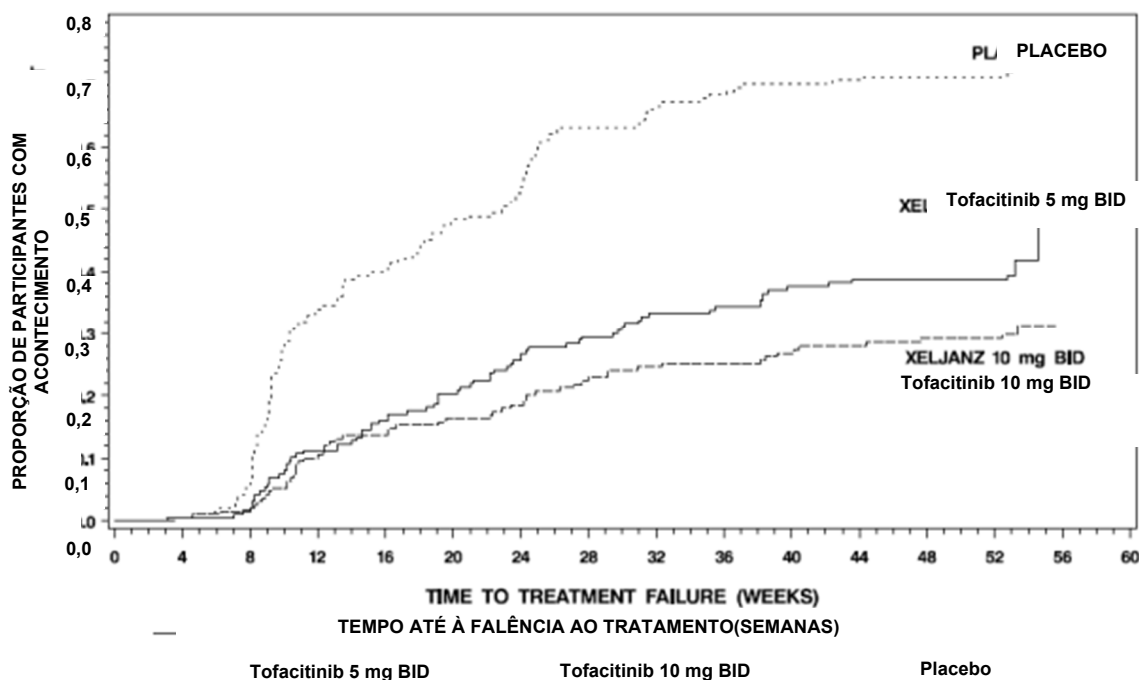
| | | | |
|---------------------------|--------|---------|---------|
| TNF anterior ^b | (5,3%) | (40,4%) | (51,4%) |
|---------------------------|--------|---------|---------|

TNF=fator de necrose tumoral; N=número de doentes no conjunto de análise.

- A remissão foi definida como remissão clínica (uma pontuação na escala Mayo ≤ 2 sem qualquer subpontuação individual > 1) e subpontuação de hemorragia retal de 0.
- Incluiu doentes sem tratamento anterior com inibidores do TNF.
- A melhoria do aspeto endoscópico da mucosa foi definida como uma subpontuação endoscópica na escala Mayo de 0 (normal ou doença inativa) ou de 1 (eritema, diminuição do padrão vascular).
- A remissão sustentada sem corticosteroides foi definida como estando em remissão e sem tomar corticosteroides durante, pelo menos, 4 semanas antes da consulta da semana 24 e da semana 52.

A proporção de doentes nos dois grupos de tofacitinib que tiveram falência à terapêutica foi inferior comparativamente ao placebo em todos os pontos temporais, começando na semana 8, o primeiro ponto temporal em que a falência à terapêutica foi avaliada, tal como ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Tempo até à falência ao tratamento no estudo de manutenção OCTAVE sustain (curvas de Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia versus placebo.

$p < 0,0001$ para 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia versus placebo.

BID=duas vezes por dia.

A falência ao tratamento foi definida como um aumento na escala Mayo ≥ 3 pontos em relação ao início do estudo de manutenção, com um aumento concomitante na subescala de hemorragia retal ≥ 1 ponto e um aumento na subescala endoscópica ≥ 1 ponto resultando numa subpontuação endoscópica absoluta ≥ 2 após um tratamento mínimo de 8 semanas no estudo.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

A dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstrou uma melhoria superior em relação ao início do estudo comparativamente ao placebo nas pontuações do Resumo da Componente Física (PCS) e do Resumo da Componente Mental (MCS) e em todos os 8 domínios do questionário SF-36 nos estudos de indução (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). No estudo de manutenção (OCTAVE Sustain), 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram uma manutenção superior da

melhoria comparativamente ao placebo nas pontuações do PCS e do MCS e em todos os 8 domínios do SF-36 na semana 24 e na semana 52.

A dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstrou uma melhoria superior em relação ao início do estudo comparativamente ao placebo na semana 8 na pontuação total e dos 4 domínios do questionário *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) (sintomas intestinais, função sistémica, função emocional e função social) nos estudos de indução (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). No estudo de manutenção (OCTAVE Sustain), 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia demonstraram uma manutenção superior da melhoria comparativamente ao placebo na pontuação total e em todos os 4 domínios do questionário IBDQ na semana 24 e na semana 52.

Foram igualmente observadas melhorias no EuroQoL 5-Dimensões (EQ-5D) e em vários domínios do questionário *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI-UC) nos estudos de indução e de manutenção comparativamente ao placebo.

Estudo de extensão em regime aberto (OCTAVE Open)

Os doentes que não alcançaram resposta clínica num dos estudos de indução (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) após 8 semanas de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia puderam entrar num estudo de extensão em regime aberto (OCTAVE Open). Após 8 semanas adicionais em tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no OCTAVE Open, 53% (154/293) dos doentes alcançaram resposta clínica e 14% (42/293) dos doentes entraram em remissão.

Os doentes que alcançaram resposta clínica num dos estudos de indução (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia mas que tiveram falência ao tratamento depois da sua dose ser reduzida para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia ou após interrupção do tratamento no OCTAVE Sustain (ou seja, foram aleatorizados para receber placebo), tiveram a sua dose aumentada para 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no OCTAVE Open. Após 8 semanas em tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia no OCTAVE Open, foi alcançada remissão em 35% (20/58) dos doentes que receberam 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia no OCTAVE Sustain e em 40% (40/99) dos doentes com interrupção da dose no OCTAVE Sustain. No mês 12 no OCTAVE Open, 52% (25/48) e 45% (37/83) destes doentes entraram em remissão, respetivamente.

Além disso, no mês 12 do estudo OCTAVE Open, 74% (48/65) dos doentes que alcançaram remissão no final do estudo OCTAVE Sustain com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia ou 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia permaneceram em remissão com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tofacitinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica para outros tipos mais raros de artrite idiopática juvenil e para a colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Artrite idiopática juvenil poliarticular e APs juvenil

O programa de Fase 3 do tofacitinib para a AIJ consistiu num ensaio de Fase 3 finalizado (estudo JIA-I [A3921104]) e num ensaio de extensão a longo prazo (ELP) ainda a decorrer (A3921145). Nestes estudos foram incluídos os seguintes subgrupos de AIJ: doentes com poliartrite FR+ ou FR-, oligoartrite estendida, AIJ sistémica com artrite ativa e sem sintomas sistémicos atuais (designado por conjunto de dados da AIJp) e dois subgrupos separados de

doentes com APs juvenil e artrite relacionada com entesite (ARE). Contudo, a população da eficácia da AIJp apenas inclui os subgrupos com poliartrite FR+ ou FR- ou oligoartrite estendida; foram observados dados inconclusivos no subgrupo de doentes com AIJ sistêmica com artrite ativa e sem sintomas sistêmicos atuais. Os doentes com APs juvenil foram incluídos sob a forma de um subgrupo da eficácia separado e os doentes com ARE não foram incluídos na análise da eficácia.

Todos os doentes elegíveis no estudo JIA-I receberam, em regime aberto, tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película duas vezes por dia ou tofacitinib solução oral equivalente com base no peso duas vezes por dia durante 18 semanas (fase inicial); os doentes que alcançaram, pelo menos, uma resposta ACR30 para a AIJ no final da fase em regime aberto foram aleatorizados (1:1) para a substância ativa tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película ou tofacitinib solução oral ou placebo na fase controlada por placebo, em dupla ocultação de 26 semanas. Os doentes que não tinham alcançado uma resposta ACR30 para a AIJ no final da fase inicial em regime aberto ou que tiveram um único episódio de exacerbação da doença em qualquer momento foram descontinuados do estudo. Foi incluído um total de 225 doentes na fase inicial em regime aberto. Destes, 173 (76,9%) doentes foram elegíveis para aleatorização na fase em dupla ocultação para a substância ativa tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película ou tofacitinib solução oral equivalente com base no peso duas vezes por dia (n=88) ou placebo (n=85). Existiam 58 (65,9%) doentes no grupo do tofacitinib e 58 (68,2%) doentes no grupo do placebo a tomar MTX durante a fase em dupla ocultação, o que era permitido mas não exigido segundo o protocolo.

Foram aleatorizados 133 doentes com AIJp (poliartrite FR+ ou FR- e oligoartrite estendida) e 15 com APs juvenil para a fase em dupla ocultação do estudo e foram incluídos nas análises de eficácia apresentadas a seguir.

Sinais e sintomas

Uma proporção significativamente inferior de doentes com AIJp no estudo JIA-I tratados com tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película duas vezes por dia ou tofacitinib solução oral equivalente com base no peso duas vezes por dia tinham tido uma exacerbação até à semana 44 comparativamente aos doentes tratados com placebo. Uma proporção significativamente superior de doentes com AIJp tratados com tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película ou tofacitinib solução oral tinha alcançado respostas ACR30, 50 e 70 para a AIJ comparativamente aos doentes tratados com placebo na semana 44 (Tabela 23).

A ocorrência de exacerbação da doença e as respostas ACR30/50/70 para a AIJ foram favoráveis para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente ao placebo para os subtipos de AIJ, poliartrite FR+, poliartrite FR-, oligoartrite estendida e APsj e foram consistentes com o que ocorreu na população global do estudo.

A ocorrência de exacerbação da doença e as respostas ACR30/50/70 para a AIJ foram favoráveis para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente ao placebo para os doentes com AIJp que receberam 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia com a utilização concomitante de MTX no dia 1 [n=101 (76%)] e para os que estavam a tomar tofacitinib em monoterapia [n=32 (24%)]. Além disso, a ocorrência de exacerbação da doença e de respostas ACR30/50/70 para a AIJ foi igualmente favorável para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente ao placebo para os doentes com AIJp que tinham experiência anterior com DMARDb [n=39 (29%)] e para aqueles sem experiência anterior com DMARDb [n=94 (71%)].

No estudo JIA-I, na semana 2 da fase inicial em regime aberto, a resposta ACR30 para a AIJ nos doentes com AIJp foi de 45,03%.

Tabela 23: Parâmetros de avaliação primários e secundários da eficácia em doentes com AIJp na semana 44* no estudo JIA-I (todos os valores *p* são <0,05)

| Parâmetro de avaliação primário (controlado para erro de tipo I) | Grupo de tratamento | Taxa de ocorrência | Diferença (%) em relação ao placebo (IC 95%) |
|---|---|---------------------------|---|
| Ocorrência de exacerbação da doença | Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia (N=67) | 28% | -24,7 (-40,8; -8,5) |
| | Placebo (N=66) | 53% | |
| Parâmetros de avaliação secundários (controlados para erro de tipo I) | Grupo de tratamento | Taxa de resposta | Diferença (%) em relação ao placebo (IC 95%) |
| ACR30 para AIJ | Tofacitinib 5mg duas vezes por dia (N=67) | 72% | 24,7 (8,50; 40,8) |
| | Placebo (N=66) | 47% | |
| ACR50 para AIJ | Tofacitinib 5mg duas vezes por dia (N=67) | 67% | 20,2 (3,72; 36,7) |
| | Placebo (N=66) | 47% | |
| ACR70 para AIJ | Tofacitinib 5mg duas vezes por dia (N=67) | 55% | 17,4 (0,65; 34,0) |
| | Placebo (N=66) | 38% | |
| Parâmetro de avaliação secundário (controlado para erro de tipo I) | Grupo de tratamento | Média dos MQ (EPM) | Diferença em relação ao placebo (IC 95%) |
| Alteração em relação à linha de base da fase em dupla ocultação no índice de incapacidade do CHAQ | Tofacitinib 5mg duas vezes por dia (N=67; n=46) | -0,11 (0,04) | -0,11 (-0,22; -0,01) |
| | Placebo (N=66; n=31) | 0,00 (0,04) | |

ACR = *American College of Rheumatology*; CHAQ = *childhood health assessment questionnaire*; IC = intervalo de confiança; MQ = mínimos quadrados; n = número de doentes com observações na consulta; N = número total de doentes; AIJ = artrite idiopática juvenil; EPM = erro padrão da média

* A fase em dupla ocultação de 26 semanas decorreu entre a semana 18 e a semana 44 e após o dia da aleatorização.

Os parâmetros de avaliação controlados para erro de tipo I foram testados pela seguinte ordem: exacerbação da doença, ACR50 para AIJ, ACR30 para AIJ, ACR70 para AIJ, índice de incapacidade do CHAQ

Na fase em dupla ocultação, todos os componentes da resposta ACR para a AIJ mostraram uma melhoria superior em relação à linha da base em regime aberto (dia 1) na semana 24 e na semana 44 para doentes com AIJp tratados com solução oral de tofacitinib doseada sob a forma de 5 mg duas vezes por dia ou o equivalente com base no peso duas vezes por dia comparativamente aos doentes que receberam placebo no estudo JIA-I.

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

No estudo JIA-I, as alterações na função física foram medidas com o índice de incapacidade do CHAQ. A alteração média em relação à linha de base da fase em dupla ocultação no índice de incapacidade do CHAQ nos doentes com AIJp foi significativamente inferior nos grupos de tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película duas vezes por dia ou de tofacitinib solução oral equivalente com base no peso duas vezes por dia comparativamente ao placebo na semana 44 (Tabela 21). A alteração média em relação aos resultados da linha de base da fase em dupla ocultação no índice de incapacidade do CHAQ foi favorável a tofacitinib 5 mg duas vezes por dia comparativamente ao placebo nos subtipos de AIJp, poliartrite FR+, poliartrite FR-, oligoartrite estendida e APSj e foi consistente com o observado na população global do estudo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O perfil FC do tofacitinib é caracterizado por uma rápida absorção (as concentrações máximas plasmáticas são alcançadas no prazo de 0,5-1 hora), uma rápida eliminação (semivida de ~3 horas) e aumentos proporcionais à dose no caso de exposição sistémica. As concentrações do estado estacionário são alcançadas em 24-48 horas com acumulação desprezável após administração duas vezes por dia.

Absorção e distribuição

O tofacitinib é bem absorvido, com uma biodisponibilidade oral de 74%. A coadministração de tofacitinib com uma refeição com elevado teor de gordura não causou alterações na AUC, mas a C_{max} teve uma redução de 32%. Nos ensaios clínicos, o tofacitinib foi administrado sem levar em conta as refeições.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição é de 87 l. Aproximadamente 40% do tofacitinib em circulação encontra-se ligado a proteínas plasmáticas. O tofacitinib liga-se predominantemente à albumina e aparentemente não se liga à α 1-glicoproteína ácida. O tofacitinib é distribuído equitativamente entre os eritrócitos e o plasma.

Biotransformação e eliminação

Os mecanismos de depuração do tofacitinib são aproximadamente 70% por metabolismo hepático e 30% por excreção renal do fármaco original. O metabolismo do tofacitinib é mediado principalmente pelo CYP3A4 com uma contribuição menor do CYP2C19. Num estudo de radiomarcagem em seres humanos, mais de 65% da radioatividade total em circulação correspondia a substância ativa inalterada, com os restantes 35% atribuídos a 8 metabolitos, cada um dos quais responsável por menos de 8% da radioatividade total. Todos os metabolitos foram observados em espécies animais e é de prever que tenham menos de 10 vezes a potência do tofacitinib para inibir as JAK1/3. Não foram detetadas evidências de conversão estereo em amostras humanas. A atividade farmacológica do tofacitinib é atribuída à molécula original. *In vitro*, o tofacitinib é um substrato para o MDR1, mas não para a proteína resistente do cancro da mama (BCRP), OATP1B1/1B3, ou OCT 1/2.

Farmacocinética em doentes

A atividade enzimática das enzimas CYP encontra-se reduzida nos doentes com AR devido à inflamação crónica. Em doentes com AR, a depuração de tofacitinib oral não varia com o tempo, indicando que o tratamento com tofacitinib não normaliza a atividade das enzimas CYP.

A análise FC populacional em doentes com AR indicou que as exposições sistémicas (AUC) do tofacitinib nos extremos do peso corporal (40 kg, 140 kg) eram semelhantes (margem de 5%) à de um doente com 70 kg. É estimado que os doentes idosos (80 anos) tenham uma AUC menos de 5% superior relativamente à média da idade de 55 anos. É estimado que as mulheres tenham uma AUC 7% inferior comparativamente aos homens. Os dados disponíveis também demonstraram a ausência de diferenças importantes na AUC do tofacitinib entre doentes caucasianos, negros e asiáticos. Foi observada uma relação aproximadamente linear entre peso corporal e volume de distribuição, resultando em concentrações máximas (C_{max}) superiores e concentrações mínimas (C_{min}) inferiores nos doentes menos pesados. Contudo, esta diferença não é considerada clinicamente significativa. É estimado que a variabilidade interindividual (percentagem do coeficiente de variação) na AUC do tofacitinib seja de aproximadamente 27%.

Os resultados da análise FC populacional em doentes com APs ativa ou CU moderada a grave foram consistentes com os obtidos em doentes com AR.

Compromisso renal

Os indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min), moderado (depuração da creatinina 30-49 ml/min) e grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) tinham uma AUC 37%, 43% e 123% superior, respetivamente, comparativamente com indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2). Em indivíduos com doença renal em fase terminal (DRFT), a contribuição da diálise para a depuração total do tofacitinib era relativamente pequena. Após uma dose única de 10 mg, a média da AUC em indivíduos com DRFT baseada em concentrações medidas num dia sem diálise foi de aproximadamente 40% (intervalo de confiança de 90%: 1,5-95%) superior comparativamente com indivíduos com função renal normal. Em ensaios clínicos, tofacitinib não foi avaliado em doentes com valores de depuração da creatinina no início do tratamento (calculados pela equação de *Cockcroft-Gault*) inferiores a 40 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Os indivíduos com compromisso hepático ligeiro (*Child Pugh A*) e moderado (*Child Pugh B*) tinham uma AUC 3% e 65% superior, respetivamente, comparativamente com indivíduos saudáveis. Em ensaios clínicos, tofacitinib não foi avaliado em indivíduos com compromisso hepático grave (*Child Pugh C*) (ver secções 4.2 e 4.4) ou em doentes com rastreio positivo para hepatite B ou C.

Interações

O tofacitinib não é um inibidor ou indutor dos CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4) e não é um inibidor das UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). O tofacitinib não é um inibidor do MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, ou MRP em concentrações clinicamente significativas.

Comparação de FC das formulações de comprimido de libertação prolongada e comprimido revestido por película

Tofacitinib 11 mg comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia demonstraram equivalência FC (AUC e $C_{\text{máx}}$) com tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película duas vezes por dia.

População pediátrica

Farmacocinética em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A análise da FC da população baseada nos resultados de tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película duas vezes por dia e de tofacitinib solução oral equivalente com base no peso duas vezes por dia indicou que a depuração e o volume de distribuição do tofacitinib diminuam com a diminuição do peso corporal em doentes com AIJ. Os dados disponíveis indicaram que não existem diferenças clinicamente relevantes na exposição ao tofacitinib (AUC), com base na idade, raça, género, tipo de doente ou gravidade da doença na linha de base. A intervariabilidade dos doentes (% do coeficiente de variação) na AUC foi estimada como sendo de aproximadamente 24%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos não clínicos, foram observados efeitos nos sistemas imunitário e hematopoiético os quais foram atribuídos às propriedades farmacológicas (inibição das JAK) do tofacitinib. Os efeitos secundários da imunossupressão, tais como infeções bacterianas e virais e linfoma, foram observados para doses clinicamente significativas. Foi observado linfoma em 3 de 8 macacos adultos para 6 ou 3 vezes o nível de exposição clínica ao tofacitinib (AUC não ligada em humanos para uma dose de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia) e em 0 de 14 macacos jovens para 5 ou 2,5 vezes o nível de exposição clínica de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia. A exposição em macacos para o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) para os linfomas foi aproximadamente 1 ou 0,5 vezes o nível de exposição clínica de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia. Outros achados com doses que excediam a exposição humana incluíram efeitos nos sistemas hepático e gastrointestinal.

O tofacitinib não é mutagénico ou genotóxico, com base nos resultados de uma série de testes *in vitro* e *in vivo* para mutações genéticas e aberrações cromossómicas.

O potencial carcinogénico do tofacitinib foi avaliado num estudo de carcinogenicidade com ratinhos transgénicos rasH2 com 6 meses de duração e num estudo de carcinogenicidade com ratos com 2 anos de duração. O tofacitinib não era carcinogénico para ratinhos para exposições até 38 ou 19 vezes o nível de exposição clínica de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia. Foram observados tumores de células intersticiais (de *Leydig*) testiculares em ratos: os tumores benignos de células de *Leydig* não estão associados a um risco de tumores de células de *Leydig* no ser humano. Foram observados hibernomas (malignidades do tecido adiposo castanho) em ratos fêmea para exposições iguais ou superiores a 83 ou 41 vezes o nível de exposição clínica de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia. Foram observados timomas benignos em ratos fêmea para exposições 187 ou 94 vezes o nível de exposição clínica de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia.

O tofacitinib demonstrou ser teratogénico em ratos e coelhos, e tem efeitos na fertilidade feminina de ratos (diminuição da taxa de gravidez, diminuições no número de corpos lúteos, locais de implantação e fetos viáveis e um aumento das reabsorções prematuras), no parto e no desenvolvimento peri/pós-natal. O tofacitinib não teve efeitos na fertilidade masculina e na motilidade ou concentração do esperma. O tofacitinib foi excretado no leite de ratos fêmea lactantes para concentrações aproximadamente 2 vezes as do soro entre 1 e 8 horas pós-dose.

Não foram observados achados relacionados com o tofacitinib em estudos em animais jovens que indiquem uma sensibilidade superior das populações pediátricas comparativamente aos adultos. No estudo de fertilidade em ratos jovens, não foram encontradas evidências de toxicidade do desenvolvimento, nem efeitos na maturação sexual e nenhuma evidência de

toxicidade reprodutiva (acasalamento e fertilidade) após atingida a maturidade sexual. No estudo em ratos jovens com 1 mês e no estudo com macacos jovens com 39 semanas, foram observados efeitos relacionados com o tofacitinib nos parâmetros imunitários e hematológicos consistentes com a inibição das JAK1/3 e JAK2. Estes efeitos foram reversíveis e consistentes com os igualmente observados em animais adultos para exposições semelhantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

celulose microcristalina
lactose monohidratada
croscarmelose sódica
estearato de magnésio

Revestimento por película

hipromelose 6cP (E464)
dióxido de titânio (E171)
lactose monohidratada
macrogol 3350
triacetina
FD&C Azul n.º 2/Laca alumínio de índigo carmim (E132) (apenas para a dosagem de 10 mg)
FD&C Azul n.º 1/Laca de alumínio azul brilhante FCF (E133) (apenas para a dosagem de 10 mg)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

XELJANZ 5 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de HDPE com sílica gel como excicante e sistema de fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 60 ou 180 comprimidos revestidos por película.

Blisters de folha de alumínio/folha de alumínio revestida com PVC contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 56, 112 ou 182 comprimidos revestidos por película.

XELJANZ 10 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de HDPE com sílica gel como excicante e sistema de fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 60 ou 180 comprimidos revestidos por película.

Blisters de folha de alumínio/folha de alumínio revestida com PVC contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 56, 112 ou 182 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007
EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

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

Data da primeira autorização: 22 de março de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2021

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