

1. NOME DO MEDICAMENTO

XELJANZ 11 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação prolongada contém citrato de tofacitinib, equivalente a 11 mg de tofacitinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido de libertação prolongada contém 152,23 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Comprimido oval, cor-de-rosa com dimensões médias aproximadas de 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (comprimento × largura × espessura), com um orifício perfurado numa das extremidades da banda do comprimido e “JKI 11” impresso numa das faces do comprimido.

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 a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) (ver secção 5.1).

Espondilite anquilosante

Tofacitinib é indicado para o tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante

A dose recomendada é de um comprimido de libertação prolongada de 11 mg administrado uma vez 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.

Interrupção e descontinuação da dose

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 2, 3 e 4 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 2: 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 com tofacitinib 11 mg comprimidos de libertação prolongada 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 com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) inferior a 1000 células/mm³.

Tabela 3: 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 com tofacitinib 11 mg comprimidos de libertação prolongada 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 com um valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl.

Tabela 4: Valor de hemoglobina baixo

Valor de hemoglobina baixo (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 comprimidos revestidos por película uma vez por dia em doentes em tratamento com 11 mg comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia.

Descontinuação da dose na EA

Os dados disponíveis sugerem que, na EA, a melhoria clínica é observada nas 16 semanas após o início do tratamento com tofacitinib. A terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada num doente que não apresente 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 idade igual ou superior a 65 anos.

Compromisso hepático

Tabela 5: 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 comprimidos revestidos por película uma vez por dia quando a dose indicada na presença de função hepática normal é de 11 mg comprimidos de libertação prolongada uma vez 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 6: 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 comprimidos revestidos por película uma vez por dia quando a dose indicada na presença de função renal normal é de 11 mg comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia (ver secção 5.2). 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 da formulação de libertação prolongada de tofacitinib em crianças com idade entre os 0 e menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

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

Tofacitinib 11 mg comprimidos de liberação prolongada tem de ser tomado inteiro para garantir que a dose completa é tomada corretamente. Os comprimidos não podem ser esmagados, divididos ou mastigados.

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

Tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas em doentes com:

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

Utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos

Tendo em conta o risco aumentado de infeções graves, enfarte do miocárdio, neoplasias malignas e mortalidade por todas as causas com tofacitinib em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, 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 de fosfodiesterase 4 não foi estudada 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. Num estudo de segurança pós-comercialização aleatorizado em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular

adicional, foi observado um risco acrescido dependente da dose com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secções 4.8 e 5.1).

Numa análise *post-hoc* exploratória dentro deste estudo, em doentes com fatores de risco conhecidos de TEV, foram observadas ocorrências de TEV subsequentes com mais frequência nos doentes tratados com tofacitinib que, aos 12 meses de tratamento, tinham um nível de D-dímero $\geq 2 \times \text{LSN}$ versus os doentes com um nível de D-dímero $< 2 \times \text{LSN}$; isto não era evidente nos doentes tratados com inibidores do TNF. A interpretação é limitada pelo baixo número de acontecimentos de TEV e pela disponibilidade limitada do teste de D-dímero (apenas avaliado no início do estudo, no mês 12 e no fim do estudo). Nos doentes que não tiveram um acontecimento TEV durante o estudo, os níveis médios de D-dímeros estavam significativamente reduzidos no mês 12 relativamente ao início do estudo, em todos os braços de tratamento. Contudo, foram observados níveis de D-dímeros $\geq 2 \times \text{LSN}$ no mês 12 em aproximadamente 30% dos doentes sem acontecimentos de TEV subsequentes, indicando que os testes de D-dímeros neste estudo possuem uma especificidade limitada.

Em doentes com fatores de risco cardiovascular e de neoplasia maligna (ver também secção 4.4. “Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* [MACE]” e “Neoplasias malignas”), o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Em doentes com fatores de risco de TEV, que não os fatores de risco de MACE e neoplasia maligna, o tofacitinib deve ser utilizado com precaução. Os fatores de risco de TEV, que não os fatores de riscos de MACE e neoplasia maligna, incluem TEV anterior, doentes submetidos a grandes cirurgias, imobilização, utilização de contracetivos hormonais combinados ou terapêutica hormonal de substituição, perturbação hereditária da coagulação.. Os doentes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com tofacitinib para avaliar quanto a alterações do risco de TEV.

Para doentes com AR com fatores de risco conhecidos de TEV, pondere testar os níveis de D-dímeros após aproximadamente 12 meses de tratamento. Se o resultado do teste de D-dímero for $\geq 2 \times \text{LSN}$, confirme que os benefícios clínicos superam os riscos antes de tomar uma decisão sobre a continuação do tratamento com tofacitinib.

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.

Trombose venosa retiniana

Foi notificada trombose venosa retiniana (TVR) em doentes tratados com tofacitinib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediatamente, caso tenham sintomas sugestivos de TVR.

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 (ver secção 4.8). 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 idade igual ou superior a 65 anos, 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

Tem sido observada reativação viral e casos de reativação de herpes vírus (por ex., herpes zóster) em doentes a receber tofacitinib (ver secção 4.8).

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 estudos 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 idade igual ou superior a 65 anos, doentes fumadores há um longo período de tempo ou ex-fumadores que tenham fumado durante um longo período de tempo e doentes com história de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular, o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver secção 5.1).

Neoplasias malignas e doenças linfoproliferativas

O tofacitinib pode afetar as defesas do hospedeiro contra neoplasias malignas.

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 neoplasias malignas, particularmente CPNM, cancro do pulmão e linfoma, com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secções 4.8 e 5.1).

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

Foram observadas outras neoplasias malignas 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 idade igual ou superior a 65 anos, doentes fumadores há um longo período de tempo ou ex-fumadores que tenham fumado durante um longo período de tempo e doentes com outros fatores de risco de neoplasia maligna (por ex., neoplasia maligna atual ou história de neoplasia maligna, exceto cancro da pele não-melanoma tratado com sucesso), o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver secção 5.1). É recomendado o exame periódico da pele para todos os doentes, em particular para aqueles com risco acrescido de cancro da pele (ver Tabela 7 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

estudos 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 estudos 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 esteroides). Os doentes que apresentam início de sinais e sintomas abdominais devem ser imediatamente avaliados para uma identificação precoce de perfuração gastrointestinal.

Fraturas

Têm sido observadas fraturas em doentes tratados com tofacitinib.

O tofacitinib deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco conhecidos para fraturas, tais como doentes idosos, doentes do sexo feminino e doentes que utilizam corticosteroides, independentemente da indicação e da dosagem.

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 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 células/mm³) comparativamente ao placebo. Não se recomenda iniciar o tratamento com tofacitinib em doentes com uma CAN inferior a 1000 células/mm³. 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 com uma concentração de hemoglobina inferior a 9 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.

Hipoglicemia em doentes tratados para a diabetes

Ocorreram notificações de hipoglicemia após o início do tratamento com tofacitinib em doentes a receber medicação para a diabetes. Poderá ser necessário ajustar a dose dos antidiabéticos, caso ocorra hipoglicemia.

Vacinações

É recomendado que se proceda à atualização de todas as vacinas em todos os doentes, 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.

Obstrução gastrointestinal com uma formulação de libertação prolongada não deformável

Deve proceder-se com cautela ao administrar tofacitinib comprimidos de libertação prolongada a doentes com estreitamento gastrointestinal (patológico ou iatrogénico) grave preexistente. Têm havido casos raros de sintomas obstrutivos em doentes com estenoses conhecidas em associação com a ingestão de outros medicamentos utilizando uma formulação de libertação prolongada não deformável.

Teor em excipientes

Tofacitinib comprimidos de libertação prolongada contém sorbitol. O efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão alimentar de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração.

O teor em sorbitol dos medicamentos tomados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos tomados por via oral administrados concomitantemente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

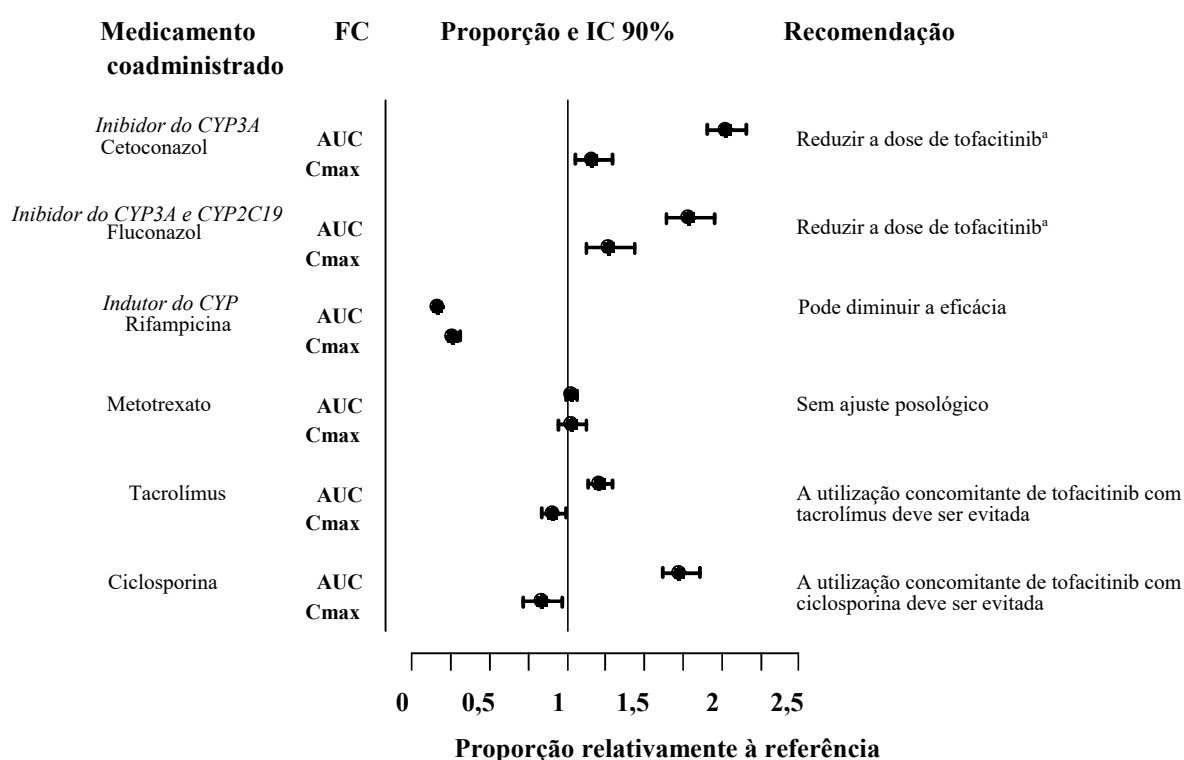
Medicamentos que podem potencialmente influenciar a farmacocinética (FC) de tofacitinib

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 (sob a forma de comprimidos revestidos por película) uma vez por dia em doentes em tratamento com 11 mg (sob a forma de comprimidos de libertação prolongada) uma vez 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.

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, infeção por citomegalovírus, infeção por Bakulovirus e listerioze 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 estudos 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 estudos clínicos controlados foram herpes zóster (0,19%) e pneumonia (0,15%).

Artrite psoriática

De um modo geral, o perfil de segurança em doentes com APs ativa tratados com tofacitinib foi consistente com o perfil de segurança observado em doentes com AR tratados com tofacitinib.

Espondilite anquilosante

De um modo geral, o perfil de segurança em doentes com EA ativa tratados com tofacitinib foi consistente com o perfil de segurança observado em doentes com AR tratados com tofacitinib.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas listadas na tabela a seguir são de estudos clínicos de doentes com AR, Aps, EA 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). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 7: Reações adversas

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

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raras ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raras < 1/10.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
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 Gamaglutamilttransferase aumentada	Prova da função hepática anormal		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Acne	Eritema Prurido			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Tumefação articular Tendinite	Dor musculoesquelética		

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raras ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raras < 1/10.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Pirexia Fadiga			
Exames complementares de diagnóstico	Creatinafosf oquinase 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, TVP e trombose venosa retiniana

Descrição de reações adversas selecionadas

Tromboembolismo venoso

Artrite reumatoide

Num grande estudo (N = 4362) de 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 (ver secção 5.1). A maioria destes acontecimentos foi grave e alguns resultaram em morte. As taxas de incidência (IC de 95%) para EP para 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) e 0,06 (0,01-0,17) doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, respetivamente. Comparativamente aos inibidores do TNF, o *hazard ratio* (HR) para EP foi de 2,93 (0,79-10,83) e 8,26 (2,49-27,43) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, respetivamente (ver secção 5.1). Nos doentes tratados com tofacitinib que foi observada EP, a maioria (97%) tinha fatores de risco para TEV.

Espondilite anquilosante

Nos estudos clínicos combinados de Fase 2 e Fase 3, aleatorizados e controlados, não ocorreram acontecimentos de TEV nos 420 doentes (233 doentes-ano de observação) que receberam tofacitinib durante um máximo de 48 semanas.

Infeções no geral

Artrite reumatoide

Em estudos clínicos de fase 3 controlados, as taxas de infecções ao longo de 0-3 meses nos grupos tofacitinib em monoterapia com 5 mg comprimidos revestidos por película 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 infecções 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 infecções notificadas com maior frequência foram infecções do trato respiratório superior e nasofaringite (3,7% e 3,2%, respetivamente).

A taxa de incidência global de infecções 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.

Espondilite anquilosante

Nos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 combinados, durante o período controlado por placebo com um máximo de 16 semanas, a frequência de infecções no grupo de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia (185 doentes) foi de 27,6% e a frequência no grupo do placebo (187 doentes) foi de 23,0%. Nos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 combinados, entre os 316 doentes tratados com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia durante um máximo de 48 semanas, a frequência de infecções foi de 35,1%.

Infeções graves

Artrite reumatoide

Nos estudos clínicos controlados com 6 e 24 meses de duração, a taxa de infecções 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 infecções 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 infecções 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 infecções graves notificadas com maior frequência incluíam pneumonia, herpes zóster, infeção do trato urinário, celulite, gastroenterite e diverticulite. Foram notificados casos de infecções oportunistas (ver secção 4.4).

Num grande estudo (N = 4362) 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 observado um aumento de infeções graves que era dependente da dose em doentes tratados com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secção 4.4).

As taxas de incidência (IC de 95%) para infeções graves para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 2,86 (2,41-3,37), 3,64 (3,11-4,23) e 2,44 (2,02-2,92) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente. Comparativamente aos inibidores do TNF, o *hazard ratio* (HR) para infeções graves foi de 1,17 (0,92-1,50) e 1,48 (1,17-1,87) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, respetivamente.

Espondilite anquilosante

Nos estudos clínicos combinados de Fase 2 e Fase 3, entre os 316 doentes tratados com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia durante um máximo de 48 semanas, ocorreu uma infeção grave (meningite assética) resultando numa taxa de 0,43 doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano.

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).

Num grande estudo (N = 4362) 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 observado um aumento de infeções graves nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos tratados com tofacitinib 10 mg duas vezes por dia comparativamente a inibidores do TNF e a tofacitinib 5 mg duas vezes por dia (ver secção 4.4). As taxas de incidência (IC de 95%) para infeções graves em doentes com ≥ 65 anos de idade foram de 4,03 (3,02-5,27), 5,85 (4,64-7,30) e 3,73 (2,81-4,85) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF, respetivamente.

Comparativamente aos inibidores do TNF, o *hazard ratio* (HR) para infeções graves em doentes com ≥ 65 anos de idade foi de 1,08 (0,74-1,58) e 1,55 (1,10-2,19) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, respetivamente.

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 duas vezes por dia podem ter um risco acrescido de herpes zóster (ver secção 4.4).

Num grande estudo (N = 4.362) de segurança pós-autorização aleatorizado em doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observado um aumento dos acontecimentos de herpes zóster nos doentes tratados com tofacitinib comparativamente aos inibidores do TNF. As taxas de incidência (IC de 95%) de herpes zóster para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) e 1,18 (0,90; 1,52) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente.

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).

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).

Plaquetas

Os doentes nos ensaios clínicos de Fase 3 controlados (AR, APs, EA) tinham de ter uma contagem de plaquetas $\geq 100\,000$ células/mm³ para serem elegíveis para a inclusão; por conseguinte, não existe informação disponível para doentes com uma contagem de plaquetas $< 100\,000$ células/mm³ antes do início do tratamento com tofacitinib.

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.

Num grande estudo (N = 4.362) de segurança pós-autorização aleatorizado em doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foram observados aumentos da ALT iguais ou superiores a 3x LSN em 6,01%, 6,54% e 3,77% dos doentes a receber 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e inibidores do TNF, respetivamente. Foram observados aumentos da AST iguais ou superiores a 3x LSN em 3,21%, 4,57% e 2,38% dos doentes a receber 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e inibidores do TNF, respetivamente.

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 estudos 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 estudo 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.

Num grande estudo (N = 4.362) de segurança pós-autorização aleatorizado em doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, as alterações nos parâmetros lipídicos desde o início do estudo até aos 24 meses estão resumidas abaixo:

- O colesterol LDL médio aumentou 13,80%, 17,04% e 5,50% nos doentes a receber 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e inibidores do TNF, respetivamente, no mês 12. No mês 24, o aumento era de 12,71%, 18,14% e 3,64%, respetivamente.
- O colesterol HDL médio aumentou 11,71%, 13,63% e 2,82% nos doentes a receber 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e inibidores do TNF, respetivamente, no mês 12. No mês 24, o aumento era de 11,58%, 13,54% e 1,42%, respetivamente.

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).

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 estudo 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 medicamento

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 8 fornece informação relativa ao desenho do estudo e as características da população.

Tabela 8: Estudos 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: • Tofacitinib monoterapia • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Características principais	Monoterapia	Vários DMARDcs	Controlo ativo (adalimumab)	Raio X	iTNF-RI	Monoterapia, comparador ativo (MTX), Raio X	Tofacitinib com e sem MTX comparativamente a ADA com MTX
Número de doentes tratados	610	792	717	797	399	956	1.146
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 antirreumastismal modificador da doença, RI= Respondedor 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 9. 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 9: 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	Tofacitinib duas vezes por dia + MTX		40 mg de adalimumab QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
	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- naïve					

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 <i>American College of Rheumatology</i>, 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 10.

Tabela 10: 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 10, 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 11: 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- naïve				
	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 12.

Tabela 12: 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 5 anos é também fornecida pelos dados de um estudo de segurança pós-autorização aleatorizado em doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular

adicional, bem como dos estudos de seguimento de longa duração em regime aberto concluídos de até 8 anos.

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). A maioria (mais de 90%) dos doentes tratados com tofacitinib que eram fumadores há um longo período de tempo ou ex-fumadores tinha uma duração de hábitos tabágicos superior a 10 anos e uma mediana de 35,0 e 39,0 anos de hábitos tabágicos, respetivamente. 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 para MACE adjudicados, neoplasias malignas adjudicadas, excluindo CPNM e outros acontecimentos selecionados são fornecidos a seguir.

MACE (incluindo enfarte do miocárdio) e tromboembolismo venoso (TEV)

Foi observado um aumento de casos de enfarte do miocárdio não fatal em doentes tratados com tofacitinib comparativamente ao inibidor do TNF. Foi observado um aumento dependente da dose dos acontecimentos de TEV em doentes tratados com tofacitinib comparativamente ao inibidor do TNF (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 13: Taxa de incidência e *hazard ratio* para MACE, enfarte do miocárdio e tromboembolismo venoso

	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				

	Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia	Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia^a	Todas as doses de tofacitinib^b	Inibidor do TNF
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)	
TEV^d				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
EP^d				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
TVP^d				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^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.

^d Com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou no período de 28 dias após a descontinuação do tratamento.

Abreviaturas: MACE = acontecimentos adversos cardiovasculares *major*, EM = enfarte do miocárdio, TEV = tromboembolismo venoso, EP = embolia pulmonar, TVP = trombose venosa profunda, 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 de regressão de Cox multivariado com seleção para trás: idade $\geq$ 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, linfoma e um aumento de CPNM, em doentes tratados com tofacitinib comparativamente ao inibidor do TNF.

Tabela 14: Taxa de incidência e *hazard ratio* para neoplasias malignas^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)	
CPNM				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Para neoplasias malignas excluindo CPNM, cancro do pulmão e linfoma com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou após a descontinuação do tratamento até ao final do estudo. Para CPNM, com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou no período de 28 dias após a descontinuação do tratamento.

^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 de regressão de Cox multivariado com seleção para trás: idade ≥ 65 anos e hábitos tabágicos atuais ou passados (ver secções 4.4 e 4.8).

Mortalidade

Foi observada mortalidade acrescida doentes tratados com tofacitinib comparativamente aos inibidores do TNF. A mortalidade deveu-se maioritariamente a acontecimentos cardiovasculares, infeções e neoplasias malignas.

Tabela 15: Taxa de incidência e *hazard ratio* para mortalidade^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 (iTNF)
Mortalidade (todas as causas)				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Infeções fatais				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Acontecimentos CV				

fatais				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Neoplasias malignas fatais				
TI (IC de 95%) por 100 DA	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (IC de 95%) vs. iTNF	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou no período de 28 dias após a descontinuação do tratamento.

^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: TNF = fator de necrose tumoral, TI = taxa de incidência, HR = *hazard ratio* (razão de risco), IC = intervalo de confiança, DA = doentes-ano; CV = cardiovascular, Inf = infinito.

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

	Respondedores inadequados a DMARD sintético convencional ^a (Sem tratamento prévio a iTNF)			Respondedores inadequados a iTNF ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Grupo de tratamento	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%	-	-

* 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 ≥ 75% no PASI.

- ^a Resposta inadequada a, pelo menos, 1 DMARDs 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 dia	Adalimumab 40 mg SC a cada 2 semanas	Placebo	Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia
N	104	107	106	131	129
Mês 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}

	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 dia	Adalimumab 40 mg SC a cada 2 semanas	Placebo	Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia
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 $\leq 0,05$).

Espondilite anquilosante

O programa de desenvolvimento clínico do tofacitinib para avaliar a segurança e a eficácia incluiu um ensaio confirmatório controlado por placebo (estudo AS-I). O estudo AS-I era um estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de tratamento durante 48 semanas em 269 doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada (resposta clínica inadequada ou intolerância) a, pelo menos, 2 AINEs. Os doentes foram aleatorizados e tratados com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia ou placebo durante 16 semanas de tratamento em ocultação passando todos, em seguida, a receber 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia durante mais 32 semanas. Os doentes tinham doença ativa, tal como definido pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) e por uma pontuação de dor na coluna (pergunta n.º 2 do BASDAI) igual ou superior a 4, mesmo com terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides ou DMARD.

Cerca de aproximadamente 7% e 21% dos doentes utilizaram metotrexato ou sulfassalazina concomitantemente, respetivamente, desde o início do estudo até à semana 16. Era permitido aos doentes receberem uma dose baixa estável de corticosteroides orais (8,6% receberam) e/ou de AINEs (81,8% receberam) desde o início do estudo até à semana 48. Vinte e dois por cento (22%) dos doentes tinham uma resposta inadequada a 1 ou 2 inibidores do TNF. O parâmetro de avaliação primário era avaliar a proporção de doentes que tinham alcançado uma resposta ASAS20 na semana 16.

Resposta clínica

Os doentes tratados com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia alcançaram melhorias superiores nas respostas ASAS20 e ASAS40 comparativamente ao placebo na semana 16 (Tabela 18). As respostas mantiveram-se desde a semana 16 até à semana 48 nos doentes que receberam 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

Tabela 18: Respostas ASAS20 e ASAS40 na semana 16, estudo AS-I

	Placebo (N=136)	5 mg de tofacitinib duas vezes por dia (N=133)	Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)
Resposta ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Resposta ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* controlado para erro do tipo I.

** $p < 0,0001$.

A eficácia do tofacitinib foi demonstrada em doentes nunca tratados com DMARD biológicos (DMARDB) e em doentes com resposta inadequada (RI) a inibidores do TNF/com experiência de DMARDB (não RI) (Tabela 19).

Tabela 19. Respostas ASAS20 e ASAS40 (%) por história de tratamento na semana 16, estudo AS-I

História de tratamento anterior	Parâmetro de avaliação da eficácia					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	5 mg de tofacitinib duas vezes por dia N	Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)	Placebo N	5 mg de tofacitini b duas vezes por dia N	Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)
Nunca tratados com DMARDB	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
RI a TNFi ou utilização de DMARDB (Não RI)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = Uma melhoria em relação ao início do estudo $\geq 20\%$ e um aumento ≥ 1 unidade em, pelo menos, 3 domínios numa escala de 0 a 10, e sem agravamento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unidade no domínio restante; ASAS40 = Uma melhoria em relação ao início do estudo $\geq 40\%$ e ≥ 2 unidades em, pelo menos, 3 domínios numa escala de 0 a 10, e sem qualquer agravamento no domínio restante; DMARDB = medicamento antirreumático modificador da doença biológico; IC = intervalo de confiança; Não RI = não resposta inadequada; RI a TNFi = resposta inadequada a inibidores do fator de necrose tumoral.

A melhoria nos componentes da resposta ASAS e noutras medidas da atividade da doença foram superiores com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia comparativamente ao placebo na semana 16, como ilustrado na Tabela 20. As melhorias mantiveram-se entre a semana 16 e a semana 48 nos doentes que receberam 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

Tabela 20: Componentes da ASAS e outras medidas da atividade da doença na semana 16, estudo AS-I

	Placebo (N=136)		5 mg de tofacitinib duas vezes por dia (N=133)		
	Início do estudo (média)	Semana 16 (alteração na MMQ em relação ao início do estudo)	Início do estudo (média)	Semana 16 (alteração na MMQ em relação ao início do estudo)	Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)
Componentes ASAS					
– Avaliação global pelo doente da atividade da doença (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Dor total da coluna (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
– Inflamação (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Pontuação BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
PCRes ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDASpr ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* controlado para erro do tipo I.

** p < 0,0001.

^a Medido numa escala de classificação numérica, na qual 0 = não ativa ou ausência de dor e 10 = muito ativa ou dor mais grave de todas.

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* medido numa escala de classificação numérica, na qual 0 = fácil e 10 = impossível.

^c A inflamação é a média de duas autoavaliações da rigidez reportadas pelo doente no BASDAI.

^d Pontuação total no *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.

^e *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*.

^f Proteína C reativa de elevada sensibilidade.

^g *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* com proteína C reativa.

MMQ = média dos mínimos quadrados

Outros resultados relacionados com a saúde

Os doentes tratados com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia alcançaram melhorias superiores em relação ao início do estudo no *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL) (-4,0 vs. -2,0) e na pontuação total do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F) (6,5 vs. 3,1) comparativamente aos doentes tratados com placebo na semana 16 (p < 0,001). Os doentes tratados com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia alcançaram melhorias superiores em relação ao início do estudo no resumo da componente física (*Physical Component Summary* [PCS] da versão 2 do inquérito de saúde Short Form (SF-36v2) comparativamente aos doentes tratados com placebo na semana 16.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral de tofacitinib 11 mg comprimidos de libertação prolongada, as concentrações máximas plasmáticas são alcançadas passadas 4 horas e a semivida é de ~6 horas. As concentrações do estado estacionário são alcançadas no prazo de 48 horas com acumulação desprezável após administração uma vez por dia. A AUC e a C_{max} do tofacitinib no estado estacionário para tofacitinib 11 mg comprimidos de libertação prolongada administrado uma vez por dia são equivalentes às de tofacitinib 5 mg comprimidos revestidos por película administrado duas vezes por dia.

Absorção e distribuição

A coadministração de tofacitinib 11 mg comprimidos de libertação prolongada com uma refeição com alto teor em gordura não resultou em alterações na AUC, embora a C_{max} tenha aumentado 27%.

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 estereó 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 oral de tofacitinib 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 EA 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 estudos 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 estudos 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 comprimidos 5 mg revestidos por película duas vezes por dia.

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 infecções 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. Em estudos realizados em ratos e macacos jovens não se verificaram efeitos relacionados com o tofacitinib no desenvolvimento ósseo em machos ou fêmeas, para exposições semelhantes às alcançadas com as doses aprovadas nos humanos.

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

sorbitol (E420)
hidroxietilcelulose
copovidona
estearato de magnésio

Revestimento por película

acetato de celulose
hidroxipropilcelulose (E463)
hipromelose (E464)
dióxido de titânio (E171)
triacetina
óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

goma-laca (E904)
hidróxido de amónio (E527)
propilenoglicol (E1520)
óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 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

Frascos de PEAD com 2 unidades de sílica gel como exsicante e sistema de fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 30 ou 90 comprimidos de libertação prolongada.

Blisters de folha de alumínio/folha de alumínio revestida com PVC contendo 7 comprimidos de libertação prolongada. Cada embalagem contém 28 ou 91 comprimidos de libertação prolongada.

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/1/17/1178/010
EU/1/17/1178/011
EU/1/17/1178/012
EU/1/17/1178/013

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

Data da primeira autorização: 22 de março de 2017
Data da última renovação: 04 de março de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13-10-2023

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