

Xeljanz®

Pfizer Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

5 mg e 10 mg



XELJANZ[®]
citrato de tofacitinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome comercial: Xeljanz[®]

Nome genérico: citrato de tofacitinibe

APRESENTAÇÕES

Xeljanz[®] 5 mg ou 10 mg em embalagens contendo 60 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Xeljanz[®] 5 mg

Cada comprimido revestido de Xeljanz[®] contém 8,078 mg de citrato de tofacitinibe equivalente a 5 mg de tofacitinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e Opadry[®] II branco (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, triacetina).

Xeljanz[®] 10 mg

Cada comprimido revestido de Xeljanz[®] 10 mg contém 16,155 mg de citrato de tofacitinibe equivalente a 10 mg de tofacitinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e Opadry[®] II azul (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, triacetina, FD&C azul n° 2/índigo carmin alumínio laca, FD&C azul n° 1/ azul brilhante FCF alumínio laca).



II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Artrite reumatoide**

Xeljanz[®] (citrato de tofacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs).

- **Artrite psoriásica**

Xeljanz[®] (citrato de tofacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância a um ou mais bloqueadores de TNF.

- **Colite ulcerativa**

Xeljanz[®] (citrato de tofacitinibe) é indicado para a indução e manutenção do tratamento em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Artrite reumatoide**

A eficácia e segurança do Xeljanz[®] foram avaliadas em seis estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos controlados em pacientes >18 anos com artrite reumatoide ativa diagnosticada segundo os critérios do American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia) (ACR). Os pacientes tinham pelo menos 6 articulações dolorosas e 6 articulações edemaciadas (4 articulações edemaciadas e dolorosas para o Estudo II). Xeljanz[®], 5 ou 10 mg duas vezes ao dia, foi administrado como monoterapia (Estudo I) e em combinação com DMARDs (Estudo II) em pacientes com uma resposta inadequada a esses fármacos, e em combinação com metotrexato (MTX) em pacientes com uma resposta inadequada ao MTX (Estudo III e Estudo IV) ou eficácia inadequada ou intolerância a pelo menos um agente biológico inibidor de fator de necrose tumoral (TNF) aprovado (Estudo V).

O Estudo I foi um estudo de monoterapia de 6 meses no qual 610 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta inadequada a um DMARD (não biológico ou biológico), receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia ou placebo. Na visita do Mês 3, todos os pacientes randomizados para o tratamento com placebo foram avançados de forma cega a um segundo tratamento pré-determinado de 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia. Os objetivos primários no Mês 3 foram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20, alterações no Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade (HAQ-DI) e escore de Atividade da Doença DAS28-4(VHS) <2,6.

O Estudo II foi um estudo de 12 meses no qual 792 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta inadequada a um DMARD não biológico, receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia ou placebo adicionado ao tratamento com DMARD de base (excluindo tratamentos com imunossuppressores potentes tais como azatioprina ou ciclosporina). Na visita do Mês 3, todos os pacientes não responsivos randomizados para o tratamento com placebo foram alocados de forma cega a um segundo tratamento pré-determinado de 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia. No final do Mês 6, todos os pacientes com placebo foram alocados de forma cega a seu segundo tratamento pré-determinado. Os objetivos primários foram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20 no Mês 6, alterações no HAQ-DI no Mês 3, e DAS28-4(VHS) <2,6 no Mês 6.

O Estudo III foi um estudo de 12 meses com 717 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta inadequada ao MTX. Os pacientes receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, 40 mg de adalimumabe por via subcutânea em semanas alternadas, ou placebo adicionado ao MTX de base. Pacientes com placebo foram alocados no Estudo II. Os objetivos primários foram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20 no Mês 6, HAQ-DI no Mês 3, e DAS28-4(VHS) <2,6 no Mês 6.

O Estudo IV foi um estudo de 2 anos com uma análise planejada em 1 ano no qual 797 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta inadequada ao MTX receberam 5 ou 10 mg



de Xeljanz[®] duas vezes ao dia ou placebo associados ao MTX de base. Pacientes com placebo foram avançados como no Estudo II. Os objetivos primários foram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20 no Mês 6, alteração média desde a visita basal no escore Total de Sharp modificado por van der Heijde (mTSS) no Mês 6, HAQ-DI no Mês 3, e DAS28-4(VHS) <2,6 no Mês 6.

O Estudo V foi um estudo de 6 meses no qual 399 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta inadequada a pelo menos um agente biológico inibidor de TNF aprovado, receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia ou placebo adicionado ao MTX de base. Na visita do Mês 3, todos os pacientes randomizados para o tratamento com placebo foram avançados de forma cega a um segundo tratamento pré-determinado de 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia. Os objetivos primários no Mês 3 foram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20, HAQ-DI, e DAS28-4(VHS) <2,6.

O Estudo VI foi um estudo de monoterapia de 2 anos com análise planejada em 1 ano, na qual 952 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave não tratados previamente com metotrexato receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia ou dose titulada de 10 mg a 20 mg semanal de metotrexato durante 8 semanas. Os objetivos primários foram alteração média desde a visita basal no escore Sharp total modificado por van der Heijde (mTSS) no Mês 6 e a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR70 no Mês 6.

Resposta Clínica

Resposta ACR

As porcentagens de pacientes tratados com Xeljanz[®] que atingiram respostas ACR20, ACR50 e ACR70 nos Estudos I, II, IV, V e VI são demonstradas na Tabela 1. Em todos os estudos, pacientes tratados com 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia apresentaram taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 estatisticamente significativas no Mês 3 e no Mês 6 em relação a pacientes tratados com placebo (ou vs. MTX no Estudo VI).

No Estudo IV, as taxas de resposta ACR20/50/70 no Mês 12 foram mantidas até o Mês 24.

No Estudo VI (Tabela 4), a diferença em relação ao MTX nos dois grupos de tofacitinibe, na obtenção das taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70, foi estatisticamente significativa em todos os pontos de tempo ($p \leq 0,0001$). O Xeljanz[®], administrado como monoterapia em pacientes não tratados previamente com MTX, melhorou significativamente os sintomas e sinais de artrite reumatoide (AR) em comparação ao MTX. A eficácia observada com o Xeljanz[®] foi mantida até o Mês 24.

Nos Estudos I, II e V, a melhora na taxa de resposta ACR20 em relação ao placebo foi observada dentro de 2 semanas.

Durante as fases controladas de 3 meses (estudos I e V) e de 6 meses (estudos II, III e IV) dos estudos, pacientes tratados com Xeljanz[®] a uma dose de 10 mg duas vezes ao dia geralmente apresentaram taxas de resposta mais altas em comparação com pacientes tratados com 5 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia. No Estudo III, os objetivos primários foram as proporções de pacientes que atingiram resposta ACR20 no Mês 6; alteração no HAQ-DI no Mês 3, e DAS28-4(VHS) <2,6 no Mês 6. Os valores para estes desfechos primários foram 51,5, 52,6, 47,2 e 28,3%; -0,55, -0,61, -0,49; e -0,24; e 6,2%, 12,5, 6,7% e 1,1% para os grupos de 5 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, 40 mg de adalimumabe por via subcutânea em semanas alternadas e placebo, respectivamente. Para um objetivo secundário pré-especificado, as taxas de resposta ACR70 no Mês 6 para os grupos de 5 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia e 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia foram significativamente maiores do que para adalimumabe 19,9%, 21,9% e 9,1%, respectivamente.

O efeito do tratamento foi semelhante em pacientes independente da condição do fator reumatoide, da idade, do gênero, da etnia, ou condição da doença. O tempo de início foi rápido (logo na Semana 2 nos Estudos I, II e V) e a magnitude da resposta continuou a melhorar com a duração do tratamento. Assim como a resposta ACR geral em pacientes tratados com 5 mg ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, cada um dos componentes da resposta ACR melhorou consistentemente desde a visita basal, incluindo: contagens de articulações dolorosas e edemaciadas; avaliações globais do paciente e do médico; pontuações no índice de incapacidade; avaliação de dor e Proteína C Reativa (PCR) em comparação com pacientes que receberam placebo mais MTX ou outro DMARD em todos os estudos.

Resposta DAS28-4(VHS)

Os pacientes nos estudos Fase 3 apresentaram uma média no escore de atividade da doença (DAS28-4[VHS]) de 6,1–6,7 na visita basal. Reduções significativas no DAS28-4(VHS) a partir da visita basal (melhora média) de 1,8-2,0 e 1,9-2,2 foram observadas nos pacientes tratados com 5 mg e 10 mg de Xeljanz[®], respectivamente, em comparação com pacientes tratados com placebo (0,7-1,1) em 3 Meses. A proporção de pacientes que atingiu remissão clínica segundo DAS28 (DAS28-4(VHS) <2,6) nos Estudos II, III e IV foi significativamente maior em pacientes que receberam 5 mg ou 10 mg de Xeljanz[®] (6–9% e 13-16%, respectivamente) em comparação com 1–3% de pacientes com placebo em 6 Meses. No Estudo III, as porcentagens de pacientes que atingiram DAS28-4(VHS) <2,6 observadas para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 10 mg duas vezes ao dia, e adalimumabe no Mês 6 foram de 6,2%, 12,5% e 6,7%, respectivamente.

Em uma análise agrupada dos estudos Fase 3, a dose de 10 mg duas vezes ao dia apresentou benefício aumentado em relação à dose de 5 mg duas vezes ao dia em múltiplas avaliações de sinais e sintomas: melhora desde a visita basal (taxas de respostas ACR20, ACR50 e ACR70), e obtenção de atividade de doença desejável (DAS28-4(VHS) menor do que 2,6 ou menor ou igual a 3,2). Maiores benefícios de 10 mg versus 5 mg foram demonstrados nas medidas mais rigorosas (ou seja, taxas de resposta ACR70 e DAS28-4(VHS) <2,6).

Tabela 1: Proporção de Pacientes com uma Resposta ACR

| Estudo I: Pacientes com resposta inadequada ao DMARD | | | | |
|--|--------------|--------------------------------|---|--|
| Taxa de resposta (%) | Tempo | Placebo N=120 | Monoterapia de 5 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia N=241 | Monoterapia de 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia N=242 |
| ACR20 | Mês 3 | 27 | 60 | 66 |
| | Mês 6 | NA | 69 | 71 |
| | Mês 12 | NA | NA | NA |
| | Mês 24 | NA | NA | NA |
| ACR50 | Mês 3 | 13 | 31 | 37 |
| | Mês 6 | NA | 42 | 47 |
| | Mês 12 | NA | NA | NA |
| | Mês 24 | NA | NA | NA |
| ACR70 | Mês 3 | 6 | 15 | 20 |
| | Mês 6 | NA | 22 | 29 |
| | Mês 12 | NA | NA | NA |
| | Mês 24 | NA | NA | NA |
| Estudo II: Pacientes com resposta inadequada ao DMARD(s), mais comumente ao MTX | | | | |
| Taxa de resposta (%) | Tempo | Placebo N=157 | 5 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia DMARD(s) N=311 | 10 mg de Xeljanz[®] DMARD(s) N=309 |
| ACR20 | Mês 3 | 27 | 56 | 65 |
| | Mês 6 | 31 | 53 | 58 |
| | Mês 12 | NA | 51 | 57 |
| ACR50 | Mês 3 | 10 | 27 | 34 |
| | Mês 6 | 13 | 34 | 37 |
| | Mês 12 | NA | 33 | 43 |
| ACR70 | Mês 3 | 2 | 8 | 14 |
| | Mês 6 | 3 | 13 | 16 |
| | Mês 12 | NA | 19 | 26 |
| Estudo IV: Pacientes com resposta inadequada ao MTX | | | | |
| Taxa de resposta (%) | Tempo | Placebo + MTX N=154 | 5 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia + MTX N=309 | 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia + MTX N=309 |
| ACR20 | Mês 3 | 27 | 56 | 66 |

| | | | | |
|--|--------------|--------------------------------|--|---|
| | Mês 6 | 25 | 51 | 62 |
| | Mês 12 | NA | 49 | 56 |
| | Mês 24 | NA | 41 | 50 |
| ACR50 | Mês 3 | 8 | 29 | 36 |
| | Mês 6 | 8 | 32 | 44 |
| | Mês 12 | NA | 32 | 39 |
| | Mês 24 | NA | 29 | 40 |
| ACR70 | Mês 3 | 3 | 11 | 17 |
| | Mês 6 | 1 | 15 | 22 |
| | Mês 12 | NA | 19 | 27 |
| | Mês 24 | NA | 17 | 26 |
| Estudo V: Pacientes com resposta inadequada aos inibidores de TNF | | | | |
| Taxa de resposta (%) | Tempo | Placebo + MTX N=131 | 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=132 | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=133 |
| ACR20 | Mês 3 | 24 | 42 | 48 |
| | Mês 6 | NA | 52 | 55 |
| | Mês 12 | NA | NA | NA |
| | Mês 24 | NA | NA | NA |
| ACR50 | Mês 3 | 8 | 27 | 28 |
| | Mês 6 | NA | 37 | 30 |
| | Mês 12 | NA | NA | NA |
| | Mês 24 | NA | NA | NA |
| ACR70 | Mês 3 | 2 | 14 | 11 |
| | Mês 6 | NA | 16 | 16 |
| | Mês 12 | NA | NA | NA |
| | Mês 24 | NA | NA | NA |
| Estudo VI: Pacientes não tratados previamente com MTX | | | | |
| Taxa de resposta (%) | Tempo | MTX N=184 | Monoterapia de 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia N=369 | Monoterapia de 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia N=394 |
| ACR20 | Mês 3 | 52 | 70 | 78 |
| | Mês 6 | 51 | 71 | 76 |
| | Mês 12 | 51 | 68 | 72 |
| | Mês 24 | 42 | 64 | 64 |
| ACR50 | Mês 3 | 20 | 40 | 50 |
| | Mês 6 | 27 | 47 | 56 |
| | Mês 12 | 34 | 50 | 56 |
| | Mês 24 | 28 | 49 | 49 |
| ACR70 | Mês 3 | 5 | 20 | 27 |
| | Mês 6 | 12 | 25 | 38 |
| | Mês 12 | 15 | 29 | 38 |
| | Mês 24 | 15 | 34 | 38 |

Os resultados da proporção de pacientes com uma resposta ACR para os Estudos I, II, IV, V e VI são demonstrados na Tabela 1. Resultados similares foram observados no Estudo III.

Os resultados dos componentes dos critérios de resposta ACR para os Estudos IV e V são demonstrados na Tabela 2. Resultados semelhantes foram observados nos Estudos I, II e III.

Tabela 2: Componentes da Resposta ACR no Mês 3 nos Estudos IV e V

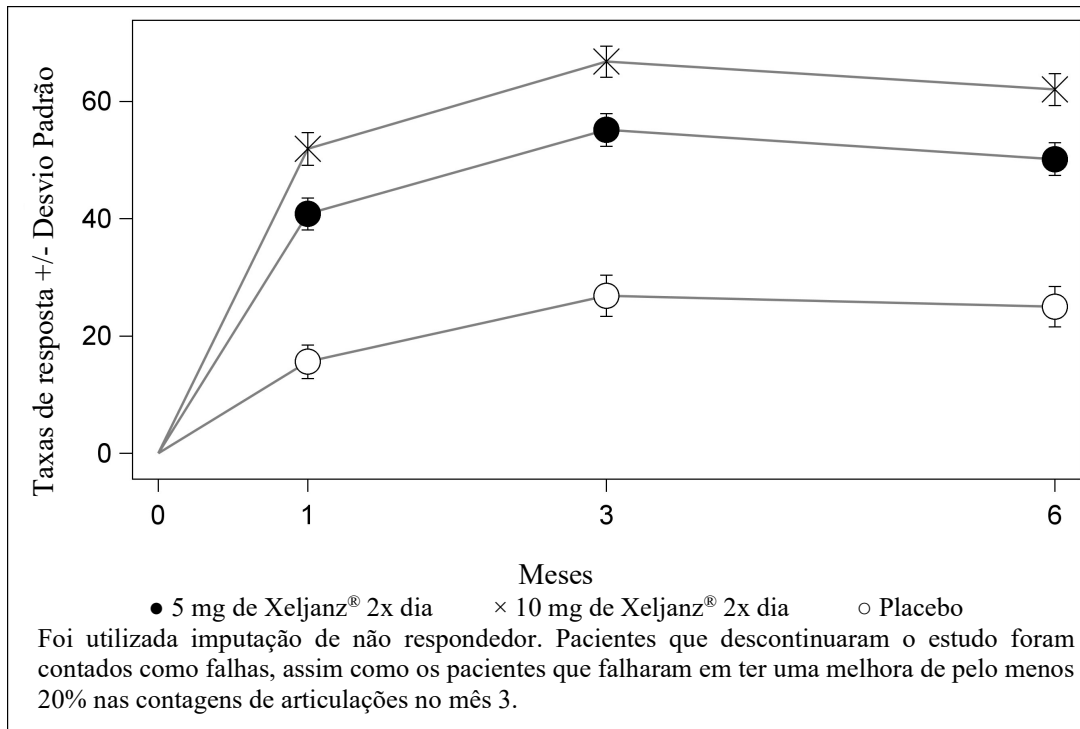
| Estudo IV: Pacientes com resposta inadequada ao MTX | | | | |
|--|--------------|--------------------------------|---|--|
| Componente | Tempo | Placebo + MTX N=156 | 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=316 | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=309 |
| Número de articulações dolorosas (0-68) | Visita basal | 23 | 24 | 23 |
| | Mês 3 | 18 | 13 | 10 |
| Número de articulações edemaciadas (0-66) | Visita basal | 14 | 14 | 14 |
| | Mês 3 | 10 | 6 | 6 |
| Dor ^a | Visita basal | 55 | 58 | 58 |
| | Mês 3 | 47 | 35 | 29 |
| Avaliação global do paciente ^a | Visita basal | 54 | 58 | 57 |
| | Mês 3 | 47 | 35 | 29 |
| Índice de incapacidade (HAQ-DI) ^b | Visita basal | 1,31 | 1,41 | 1,39 |
| | Mês 3 | 1,19 | 1,00 | 0,84 |
| Avaliação global do médico ^a | Visita basal | 56 | 59 | 58 |
| | Mês 3 | 43 | 30 | 25 |
| PCR (mg/L) | Visita basal | 13,7 | 15,5 | 17,0 |
| | Mês 3 | 14,6 | 6,9 | 4,4 |
| Estudo V: Pacientes com resposta inadequada aos inibidores de TNF | | | | |
| Componente | Tempo | Placebo + MTX N=132 | 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=133 | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=134 |
| Número de articulações dolorosas (0-68) | Visita basal | 28 | 28 | 28 |
| | Mês 3 | 21 | 16 | 13 |
| Número de articulações edemaciadas (0-66) | Visita basal | 17 | 16 | 17 |
| | Mês 3 | 12 | 8 | 7 |
| Dor ^a | Visita basal | 61 | 66 | 60 |
| | Mês 3 | 53 | 39 | 38 |
| Avaliação global do paciente ^a | Visita basal | 62 | 65 | 59 |
| | Mês 3 | 53 | 41 | 37 |
| Índice de Incapacidade (HAQ-DI) ^b | Visita basal | 1,63 | 1,60 | 1,50 |
| | Mês 3 | 1,44 | 1,20 | 1,10 |
| Avaliação global do médico ^a | Visita basal | 64 | 65 | 59 |
| | Mês 3 | 44 | 35 | 31 |
| PCR (mg/L) | Visita basal | 16,7 | 19,3 | 15,7 |
| | Mês 3 | 18,2 | 6,2 | 4,8 |

^a. Escala visual analógica: 0 = melhor, 100 = pior

^b. Questionário de Avaliação de Saúde – Índice de Incapacidade: 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; categorias: vestir-se e cuidados pessoais, levantar, comer, caminhar, higiene, alcançar, agarrar e atividades

O percentual de respondedores a ACR20 por visita para o Estudo IV é mostrado na Figura 1. Respostas semelhantes foram observadas nos Estudos I, II, III e V.

Figura 1: Porcentagem de Respondedores a ACR20 por Visita para o Estudo IV



Resposta Radiográfica

Dois estudos foram conduzidos para avaliar o efeito de Xeljanz® no dano estrutural articular.

No Estudo IV e no Estudo VI, a inibição da progressão do dano estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração média desde a visita basal em mTSS e seus componentes, o escore de erosão e o escore de estreitamento do espaço articular (EEA) nos Meses 6 e 12. A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (alteração mTSS menor ou igual que 0,5) também foi avaliada.

No Estudo IV, o Xeljanz® 10 mg administrado duas vezes ao dia associado ao MTX de base, resultou em inibição significativamente maior da progressão do dano estrutural em comparação ao placebo mais MTX nos Meses 6 e 12. Quando administrado em uma dose de 5 mg duas vezes ao dia, o Xeljanz® mais o MTX exibiu efeitos semelhantes sobre a progressão média do dano estrutural (não estatisticamente significativo). As análises do escore de erosão e do escore de EEA foram consistentes com os resultados totais. Estes resultados estão apresentados na Tabela 3.

No grupo placebo mais MTX, 78% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica no Mês 6 comparado a 89% e 87% dos pacientes tratados com 5 ou 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia, respectivamente, além de MTX, ambos significativos vs. placebo mais MTX.

Tabela 3: Alterações Radiográficas nos Meses 6 e 12

| Estudo IV | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|--|--|
| | Placebo + MTX N=139 Média (DP) ^a | 5 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia + MTX N=277 Média (DP) ^a | 5 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia + MTX Diferença Média do Placebo ^b (IC) | 10 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia + MTX N=290 (Média DP) ^a | 10 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia + MTX Diferença Média do Placebo ^b (IC) |
| mTSS ^c | | | | | |
| Basal | 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) |
| Escore de erosão ^c | | | | | |
| Basal | | | | | |
| Mês 6 | 14 (19) | 14 (24) | - | 18 (28) | - |
| Mês 12 | 0,1 (1,0) 0,3 (2,0) | 0,1 (1,0) 0,2 (1,7) | -0,1 (-0,3, 0,1) -0,1 (-0,4, 0,2) | 0,0 (0,7) 0,0 (1,1) | -0,1 (-0,3, 0,1) -0,3 (-0,6, 0,0) |
| Escore de EEA ^c | | | | | |
| Basal | 18 (24) | 17 (25) | - | 20 (28) | - |
| Mês 6 | 0,3 (1,5) | 0,1 (1,1) | -0,3 (-0,6, 0,1) | 0,1 (1,8) | -0,3 (-0,6, 0,0) |
| Mês 12 | 0,7 (2,9) | 0,1 (1,9) | -0,5 (-1,0, 0,0) | 0,1 (2,6) | -0,6 (-1,1, -0,1) |

^a DP = Desvio Padrão

^b Diferença entre as médias dos quadrados mínimos de Xeljanz[®] menos placebo (IC de 95% = intervalo de confiança de 95%)

^c Dados do Mês 6 e Mês 12 são alterações médias a partir da visita basal

No estudo VI, a monoterapia com Xeljanz[®] resultou na inibição significativamente maior da progressão do dano estrutural comparado ao MTX nos Meses 6 e 12 como mostrado na Tabela 4, que também foi mantida até o Mês 24. As análises do escore de erosão e do escore de EEA foram consistentes com os resultados totais.

No grupo de MTX, 70% dos pacientes não experimentaram progressão radiográfica no Mês 6 comparado a 84% e 90% dos pacientes tratados com 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, respectivamente, ambos significativos vs. MTX.

Tabela 4: Alterações Radiográficas nos Meses 6 e 12

| Estudo VI | | | | | |
|----------------------------------|---|--|--|---|---|
| | MTX N=166 Média (DP) ^a | 5 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia N=346 Média (DP) ^a | 5 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia Diferença Média do MTX ^b (IC) | 10 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia N=369 (Média DP) ^a | 10 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia Diferença Média do MTX ^b (IC) |
| mTSS ^c | | | | | |
| Basal | 17 (29) | 20 (40) | - | 19 (39) | - |
| Mês 6 | 0,8 (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) |
| Escore de erosão ^c | | | | | |
| Basal | 8 (15) | 10 (21) | - | 9 (20) | - |
| Mês 6 | 0,5 (1,9) | 0,1 (1,4) | -0,4 (-0,7, -0,2) | 0,0 (0,7) | -0,5 (-0,7, -0,3) |
| Mês 12 | 0,6 (2,2) | 0,1 (1,6) | -0,6 (-0,8, -0,3) | 0,0 (1,0) | -0,7 (-0,9, -0,4) |
| Escore de EEA ^c | | | | | |
| Basal | 8 (16) | 11 (21) | - | 9 (20) | - |
| Mês 6 | 0,4 (1,3) | 0,1 (1,4) | -0,2 (-0,5, 0,0) | 0,1 (0,9) | -0,3 (-0,5, -0,1) |
| Mês 12 | 0,6 (2,1) | 0,3 (2,1) | -0,4 (-0,7, 0,0) | 0,0 (0,9) | -0,6 (-0,9, -0,3) |

^a DP = Desvio Padrão

^b Diferença entre as médias dos quadrados mínimos de Xeljanz[®] menos MTX (IC de 95% = intervalo de confiança de 95%)

^c Dados do Mês 6 e Mês 12 são alterações médias a partir da visita basal

Resposta da Função Física e Desfechos Relacionados à Saúde

A melhora na função física foi medida pelo HAQ-DI. Os pacientes que receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram melhora significativamente maior desde a visita basal na função física em comparação com placebo no Mês 3 (Estudos I, II, III e V) e Mês 6 (Estudos II e III). Pacientes tratados com 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia exibiram melhora significativamente maior na função física em comparação com placebo tão cedo quanto a Semana 2 nos Estudos I e II. No Estudo III, melhoras médias no HAQ-DI foram mantidas até 12 meses em pacientes tratados com Xeljanz[®]. Melhoras médias no HAQ-DI foram mantidas por 36 meses nos estudos de extensão abertos em andamento. Em comparação com pacientes tratados com adalimumabe, no Mês 3, os pacientes no grupo de 5 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia apresentaram reduções semelhantes a partir da visita basal nos valores do HAQ-DI e os pacientes no grupo de 10 mg duas vezes ao dia apresentaram reduções significativamente maiores no HAQ-DI. A alteração média no HAQ-DI da visita basal até o Mês 3 nos Estudos I a VI é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5: Alterações médias de base no HAQ-DI

| Estudo I: Pacientes com resposta inadequada ao DMARD | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Tempo | Placebo N=109 | Monoterapia de 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia N=237 | Monoterapia de 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia N=227 | |
| Alteração média dos LS no HAQ-DI no Mês 3 ^a | -0,19 | -0,50** | -0,57** | |
| Estudo II: Pacientes com resposta inadequada ao DMARD | | | | |
| | Placebo + DMARD(s) N=147 | 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + DMARD(s) N=292 | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + DMARD(s) N=292 | |
| Alteração média dos LS no HAQ-DI no Mês 3 | -0,21 | -0,46** | -0,56** | |
| Estudo III: Pacientes com resposta inadequada ao MTX | | | | |
| | Placebo + MTX N=98 | 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=188 | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=185 | 40 mg de adalimumabe QOW + MTX N=190 |
| Alteração média dos LS no HAQ-DI no Mês 3 | -0,24 | -0,55** | -0,61** | -0,49** |
| Estudo IV: Pacientes com resposta inadequada ao MTX | | | | |
| | Placebo+MTX N=146 | 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=294 | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=300 | |
| Alteração média dos LS no HAQ-DI no Mês 3 | -0,15 | -0,40 ^b | -0,54 | |
| Estudo V: Pacientes com resposta inadequada aos inibidores de TNF | | | | |
| | Placebo N=118 | 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=117 | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia + MTX N=125 | |
| Alterações médias dos LS no HAQ-DI no Mês 3 | -0,18 | -0,43** | -0,46** | |
| Estudo VI: Pacientes não tratados previamente com MTX: Monoterapia | | | | |
| | Placebo + MTX N=171 | Monoterapia de 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia N=355 | Monoterapia de 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia N=381 | |
| Alterações médias dos LS no HAQ-DI no Mês 3 | -0,47 | -0,75** | -0,85** | |

^a. Ponto de tempo de eficácia primária.

^b. A significância estatística pode não ter sido declarada no Estudo IV em razão de um processo de descendência.

** p<0,0001, Xeljanz® vs. placebo + MTX/DMARD

Os resultados são obtidos a partir de um modelo linear longitudinal com alteração a partir da base como uma variável dependente e tratamento, base, visita, região como efeitos fixos e paciente como efeito aleatório.

IC = intervalo de confiança, FAS = conjunto completo de análises, LS = mínimos quadrados, N = número de pacientes, MTX = metotrexato, QOW = a cada quinze dias, HAQ-DI = Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo Questionário (SF-36) em todos os 5 estudos. Nesses estudos, os pacientes que receberam 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia demonstraram melhora significativamente maior desde a visita basal em comparação com placebo em todos os 8 domínios do SF-36



assim como no Resumo dos Componentes Físico (RCF) e no Resumo do Componentes Mentais (RCM) no Mês 3. Os dois grupos tratados com Xeljanz[®] exibiram melhora significativamente maior desde a visita basal em comparação com placebo em todos os 8 domínios assim como no RCF e RCM no Mês 3 nos Estudos I, IV e V. Nos Estudos III e IV, melhoras médias no SF-36 foram mantidas até 12 meses em pacientes tratados com Xeljanz[®].

A melhora na fadiga foi avaliada pelo questionário FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) no Mês 3 em todos os estudos. Pacientes que receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram melhora significativamente maior na fadiga desde a visita basal em comparação com placebo nos 5 estudos. Nos Estudos III e IV, melhoras médias no FACIT-F foram mantidas até 12 meses em pacientes tratados com Xeljanz[®].

A melhora no sono foi avaliada usando as escalas resumidas do Índice de Problemas no Sono I e II do questionário MOS-Sleep (Medical Outcomes Study Sleep) no Mês 3 em todos os estudos. Pacientes que receberam 5 ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram melhora significativamente maior desde a visita basal nas duas escalas em comparação com placebo nos Estudos II, III e IV. Nos Estudos III e IV, melhoras médias nas duas escalas foram mantidas até 12 meses em pacientes tratados com Xeljanz[®].

A melhora na produtividade foi avaliada usando o Questionário de Limitações no Trabalho (WQL – Work Limitations Questionnaire) no Mês 3 em todos os estudos. Os pacientes que receberam 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram melhora significativamente maior desde a visita basal na Escala Resumida de Produtividade Geral em comparação com placebo nos estudos III, IV e V. Nos estudos III e IV, melhoras médias na Produtividade Geral foram mantidas até 12 meses em pacientes tratados com 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia.

Durabilidade das respostas clínicas

A durabilidade do efeito foi avaliada pelas taxas de respostas ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI médio e DAS28-4 (VHS) médio nos três estudos de Fase 3 DMARD IR com a duração de pelo menos um ano. A eficácia foi mantida em todos os grupos de tratamento com Xeljanz[®] até o final dos estudos. A evidência da persistência da eficácia com o tratamento com Xeljanz[®] por até 6 anos também é fornecida a partir dos dados de um grande estudo de segurança pós comercialização (PASS – post-authorisation safety study) randomizado em paciente com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, bem como estudos concluídos de acompanhamento em longo prazo e aberto por até 8 anos.

Referências

1. Roy Fleischmann *et al.* for the ORAL Solo Investigators. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *Engl J Med* 2012; 367:495-507.
2. Lisa M Lundquist, Sabrina W Cole, Martha L Sikes. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World J Orthop* 2014 Sep 18; 5(4): 504–511.
3. Joel Kremer *et al.* Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-261.
4. Lee EB1, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2377-86
5. Van Vollenhoven, RF., et al. (2012). "Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 367(6): 508-519.
6. Van Der Heijde, D., et al. (2013). "Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study." *Arthritis & Rheumatism* 65(3): 559-570.
7. Burmester, G. R., et al. (2013). "Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial." *The Lancet* 381(9865): 451-460

• Artrite psoriásica

O programa de desenvolvimento clínico de Xeljanz[®] para avaliar a eficácia e a segurança em pacientes com artrite psoriásica incluiu dois ensaios confirmatórios multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por

placebo em 816 pacientes com 18 anos de idade ou mais. Todos os pacientes apresentavam artrite psoriásica ativa durante pelo menos 6 meses com base nos Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR), pelo menos 3 articulações sensíveis/dolorosas e pelo menos 3 articulações edemaciadas e psoríase em placa ativa. Os pacientes com diferentes subtipos de artrite psoriásica (não mutuamente exclusivos) foram inscritos nos 2 ensaios clínicos, incluindo <5 articulações ou envolvimento assimétrico (21%), ≥ 5 articulações envolvidas (90%), envolvimento articular interfalangeal distal (DIP) (61%), artrite mutilans (8%) e espondilite (19%). Os pacientes nestes ensaios clínicos tiveram diagnóstico de artrite psoriásica por uma mediana de 5,5 anos (faixa de 3,0-6,0 anos). No início, 80%, 53% e 69% dos pacientes apresentaram entesite, dactilite e área de superfície corporal psoriásica total (BSA) $\geq 3\%$, respectivamente. Todos os pacientes foram obrigados a receber tratamento com uma dose estável de DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs, 79% receberam metotrexato, 13% receberam sulfasalazina, 7% receberam leflunomida, 1% receberam outros csDMARDs) e foram autorizados a receber uma dose baixa e estável de corticosteroides orais (21% receberam o equivalente a ≤ 10 mg/dia de prednisona) e/ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, 57%). Em ambos os ensaios clínicos, os parâmetros primários foram a resposta ACR20 e a alteração no HAQ DI no Mês 3.

O estudo PsA-I foi um ensaio clínico de 12 meses em 422 pacientes que tiveram uma resposta inadequada a um csDMARD (67% e 33% eram respondedores inadequados para 1 csDMARD e ≥ 2 csDMARDs, respectivamente) e que não tinham tratamento prévio com um DMARD biológico inibidor de TNF. Os pacientes foram randomizados em uma proporção 2:2:2:1:1 para receber Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas, placebo de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia na sequência de tratamento, ou placebo de 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia na sequência de tratamento, respectivamente, o medicamento em estudo foi adicionado ao tratamento com csDMARD de segundo plano. Na visita do Mês 3, todos os pacientes randomizados para tratamento com placebo foram alocados de forma cega para uma dose Xeljanz[®] pré-determinada de 5 mg ou 10 mg duas vezes ao dia. O estudo PsA-I não foi desenhado para demonstrar não inferioridade ou superioridade ao adalimumabe.

O estudo PsA-II foi um ensaio clínico de 6 meses em 394 pacientes que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF aprovado (66%, 19% e 15% eram respondedores inadequados para um inibidor de TNF, dois inibidores de TNF e \geq três inibidores de TNF, respectivamente). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:2:1:1 para receber Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, placebo de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, ou placebo de 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, respectivamente, o medicamento em estudo foi adicionado ao tratamento com csDMARD prévios. Na visita do Mês 3, os pacientes que receberam placebo foram alocados de forma cega para uma dose de Xeljanz[®] pré-determinada de 5 mg ou 10 mg duas vezes ao dia, como no estudo PsA-I.

Resposta clínica

Sinais e sintomas

No Mês 3, os pacientes tratados tanto com 5 mg ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia tiveram taxas de resposta maiores ($p \leq 0,05$) versus placebo para ACR20, ACR50 e ACR70 no Estudo PsA-I e para ACR20 e ACR50 no Estudo PsA-II; as taxas de resposta ACR70 também foram maiores para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia versus placebo no Estudo PsA-II, embora as diferenças versus placebo não tenham sido estatisticamente significantes ($p > 0,05$) (Tabela 6). A avaliação de idade, sexo, raça, atividade basal da doença e subtipo de artrite psoriásica não identificaram diferenças na resposta a Xeljanz[®]. O número de pacientes com artrite mutilans era muito pequeno para permitir uma avaliação significativa.

Tabela 6: Proporção de Pacientes com Resposta ACR nos Estudos PsA-I e PsA-II

| Grupo de tratamento | Porcentagem de Pacientes | | | | | | |
|---------------------|---|---|---|---------------------------------------|---|---|---|
| | Respondedores inadequados ao DMARD sintético convencional (sem tratamento com inibidor de TNF) ^c | | | | Respondedores inadequados ao inibidor de TNF ^d | | |
| | Estudo PsA-I | | | | Estudo PsA-II | | |
| | Placebo | Xeljanz [®] 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz [®] 10 mg de duas vezes ao dia | adalimumabe 40 mg SC a cada 2 semanas | Placebo | Xeljanz [®] 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz [®] 10 mg de duas vezes ao dia |
| N ^a | 105 | 107 | 104 | 106 | 131 | 131 | 132 |
| ACR20 | | | | | | | |
| Mês 3 | 33% | 50%* | 61%* | 52%* | 24% | 50%* | 47%* |
| Mês 6 | NA ^b | 59% | 67% | 64% | NA | 60% | 49% |
| Mês 12 | NA | 68% | 70% | 60% | - ^e | - | - |
| ACR50 | | | | | | | |
| Mês 3 | 10% | 28%* | 40%* | 33%* | 15% | 30%* | 28%* |
| Mês 6 | NA | 38% | 46% | 42% | NA | 38% | 30% |
| Mês 12 | NA | 45% | 48% | 41% | - | - | - |
| ACR70 | | | | | | | |
| Mês 3 | 5% | 17%* | 14%* | 19%* | 10% | 17% | 14% |
| Mês 6 | NA | 18% | 32% | 30% | NA | 21% | 14% |
| Mês 12 | NA | 23% | 31% | 29% | - | - | - |

^a N é o número de pacientes tratados e randomizados

^b NA = Não aplicável, uma vez que os dados do tratamento com placebo não estão disponíveis após o Mês 3 devido ao avanço do placebo

^c Resposta inadequada a pelo menos um csDMARD devido à falta de eficácia e/ou intolerância

^d Resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF devido à falta de eficácia e/ou intolerância

^e Estudo PsA-II teve uma duração de 6 meses

* p<0,05 para tratamento ativo versus placebo

Tal como acontece com as respostas ACR, em pacientes tratados com 5 mg ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia nos Estudos PsA-I e PsA-II, cada um dos componentes da resposta de ACR foi consistentemente melhorado desde o início ao Mês 3, incluindo contagens de articulações edemaciadas, sensíveis/dolorosas, avaliação do paciente quanto a dor da artrite, avaliação global do paciente e do médico sobre artrite, HAQ-DI e PCR comparados aos pacientes que receberam placebo (Tabela 7).

Tabela 7: Componentes da Resposta ACR no Início e no Mês 3 nos Estudos PsA-I e PsA-II

| Grupo de tratamento | Respondedores inadequados ao DMARD sintético convencional (sem tratamento com inibidor de TNF) | | | | Respondedores inadequados ao inibidor de TNF | | |
|--|--|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------|-------------------------------------|
| | Estudo PsA-I | | | | Estudo PsA-II | | |
| | Placebo | Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz® 10 mg de duas vezes ao dia | adalimumabe 40 mg SC a cada 2 semanas | Placebo | Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz® 10 mg de duas vezes ao dia |
| N no Início | 105 | 107 | 104 | 106 | 131 | 131 | 132 |
| Componente ACR ^a | | | | | | | |
| Número de articulações sensíveis/dolorosas (0-68) | | | | | | | |
| Início | 20,6 | 20,5 | 20,3 | 17,1 | 19,8 | 20,5 | 25,5 |
| Mês 3 | 14,6 | 12,2 | 9,9 | 10,8 | 15,1 | 11,5 | 14,5 |
| Número de articulações edemaciadas (0-66) | | | | | | | |
| Início | 11,5 | 12,9 | 11,7 | 9,8 | 10,5 | 12,1 | 12,8 |
| Mês 3 | 7,1 | 6,3 | 4,3 | 4,0 | 7,7 | 4,8 | 6,1 |
| Avaliação dos pacientes quanto a dor de artrite ^b | | | | | | | |
| Início | 53,2 | 55,7 | 54,4 | 50,7 | 54,9 | 56,4 | 59,5 |
| Mês 3 | 44,7 | 34,7 | 28,5 | 32,5 | 48,0 | 36,1 | 38,1 |
| Avaliação global dos pacientes sobre a artrite ^b | | | | | | | |
| Início | 53,9 | 54,7 | 53,6 | 50,6 | 55,8 | 57,4 | 58,5 |
| Mês 3 | 44,4 | 35,5 | 29,8 | 32,9 | 49,2 | 36,9 | 38,8 |
| HAQ-DI ^c | | | | | | | |
| Início | 1,11 | 1,16 | 1,08 | 1,10 | 1,25 | 1,26 | 1,37 |
| Mês 3 | 0,95 | 0,81 | 0,71 | 0,75 | 1,09 | 0,88 | 1,03 |
| Avaliação global dos médicos sobre a artrite ^b | | | | | | | |
| Início | 53,8 | 54,6 | 55,2 | 50,5 | 53,7 | 53,5 | 55,8 |
| Mês 3 | 35,4 | 29,5 | 23,6 | 26,3 | 36,4 | 27,0 | 25,6 |
| PCR (mg/L) | | | | | | | |
| Início | 10,4 | 10,5 | 8,1 | 14,3 | 12,1 | 13,8 | 15,0 |
| Mês 3 | 8,60 | 4,02 | 2,68 | 3,10 | 11,44 | 7,72 | 7,25 |

^a Os dados apresentados são o valor médio na visita basal e no Mês 3

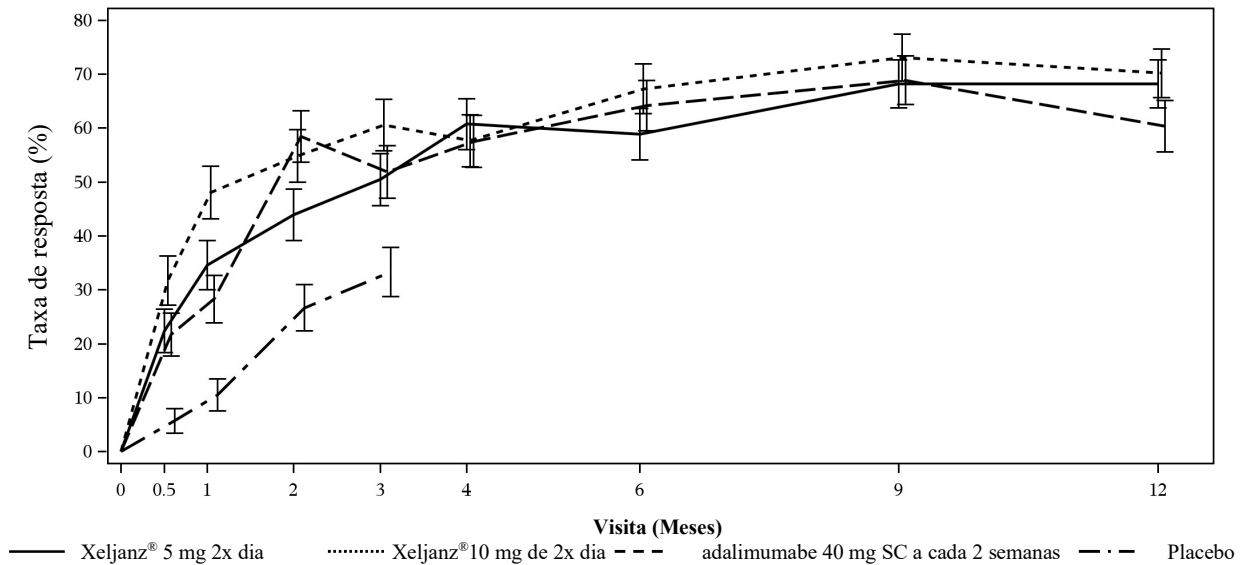
^b Escala visual analógica: 0 = melhor, 100 = pior

^c HAQ-DI = Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade: 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; categorias: vestir-se e cuidados pessoais, levantar, comer, caminhar, higiene, alcançar, agarrar e atividades.

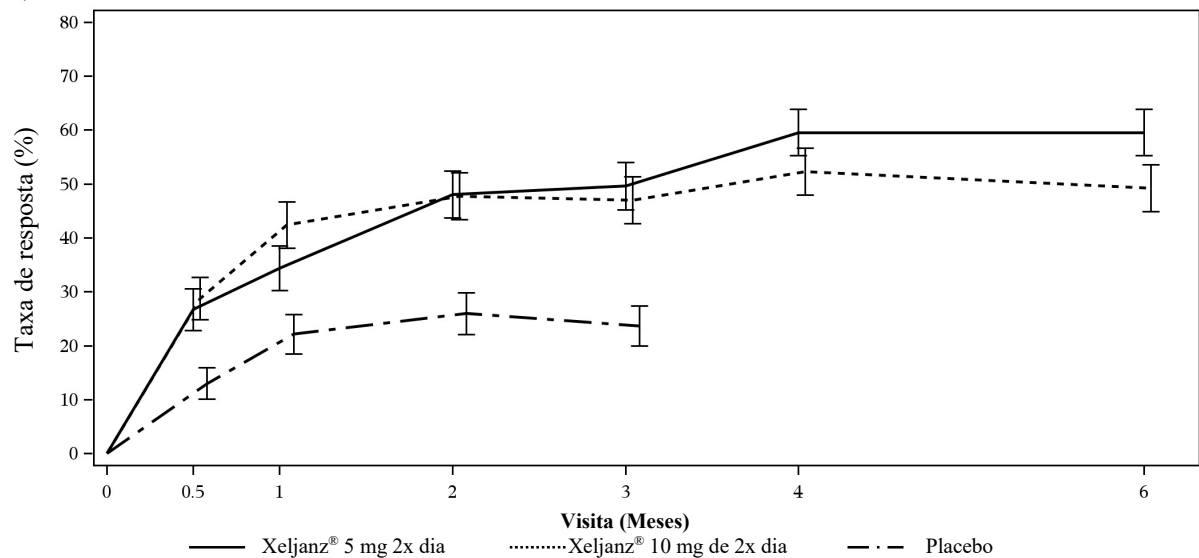
A porcentagem de respondedores a ACR20 por visita para os estudos PsA-I e PsA-II é mostrada na Figura 2. Nos pacientes tratados com Xeljanz® em ambos os estudos PsA-I e PsA-II, foram observadas taxas de resposta ACR20 significativamente maiores em 2 semanas em comparação com o placebo (Figura 2). Após o Mês 3, as taxas de resposta ACR foram mantidas ou melhoradas até o Mês 6 (estudos PsA-I e PsA-II) e Mês 12 (estudo PsA-I).

Figura 2: Porcentagem de respondedores a ACR20 por visita

a) Através do Mês 12 no Estudo PsA-I



b) Através do Mês 6 no Estudo PsA-II^a



Nos estudos PsA-I e PsA-II, a comparação de Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia, 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia e adalimumabe (estudo PsA-I somente) com placebo foi significativa (valor de $p \leq 0,05$) nos meses 0,5, 1, 2 e 3.

Os pacientes randomizados para tratamento com placebo foram alocados para 5 mg ou 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia de forma cega no mês 3, os resultados para a porção Xeljanz® do placebo → sequência de tratamento com Xeljanz® (isto é, após o Mês 3) não estão incluídos na figura para melhorar a legibilidade.

^a um estudo PsA-II teve uma duração de 6 meses.

Em pacientes com entesite na visita basal, foi observada evidência de benefício em entesite com o tratamento com Xeljanz®. No estudo PsA-I, a alteração a partir da visita basal no escore do Índice de Entesite de Leeds foi de -0,8, -1,5, -1,1 e -0,4 para Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas e placebo, respectivamente, no Mês 3; e -1,7, -1,6 e -1,6 para Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia e adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas, respectivamente, no Mês 12. No estudo PsA-II, a mudança da visita basal no escore do Índice de Entesite de Leeds foi -1,3, -1,3 e -0,5 para Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia e placebo, respectivamente, no Mês 3; e -1,5 e -1,6 para Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente, no Mês 6.



No estudo PsA-I, a resolução de entesite no Mês 3 ocorreu em 33,3%, 40,6%, 47,4% e 21,5% dos pacientes em Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas e placebo, respectivamente. No estudo PsA-II, a resolução de entesite no Mês 3 ocorreu em 39,8%, 32,3% e 21,5% dos pacientes em Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia e placebo, respectivamente.

Em pacientes com dactilite na visita basal, foi observada evidência de benefício na dactilite com o tratamento com Xeljanz[®]. No estudo PsA-I, a alteração da visita basal no escore de Gravidade de Dactilite foi de -3,5, -5,5, -4,0 e -2,0 para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas e placebo, respectivamente, no Mês 3; e -7,4, -7,5 e -6,1 para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas, respectivamente, no Mês 12. No estudo PsA-II, a mudança na visita basal no escore de Gravidade de Dactilite foi de -5,2, -5,4 e -1,9 para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e placebo, respectivamente, no Mês 3 e -6,0 e -6,0 para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente, no Mês 6.

No estudo PsA-I, a resolução da dactilite no Mês 3 ocorreu em 34,4%, 60,0%, 46,6% e 32,8% dos pacientes em Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas e placebo, respectivamente. No estudo PsA-II, a resolução de dactilite no Mês 3 ocorreu em 51,5%, 50,8% e 28,6% dos pacientes em Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e placebo, respectivamente.

A evidência de benefício nas manifestações cutâneas da artrite psoriásica foi avaliada pelo Índice da Área e Severidade da Psoríase (PASI75 \geq 75% de melhora na visita basal na), em pacientes com artrite psoriásica ativa com que apresentou BSA psoriásica total \geq 3%. No estudo PsA-I, as taxas de resposta PASI75 no Mês 3 foram maiores para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia versus placebo. No estudo PsA-II, as taxas de resposta PASI75 no Mês 3 foram maiores (não estatisticamente significativas) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e maiores para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia versus placebo. Após o Mês 3, o benefício neste domínio foi mantido ou melhorado até o Mês 6 (estudos PsA-I e PsA-II) e o Mês 12 (estudo PsA-I).

A atividade da doença artrite psoriásica também foi medida pela Atividade de Doença Mínima (MDA) e pelo escore da Atividade da Doença Artrite Psoriásica (PASDAS). No estudo PsA-I, as taxas de MDA no Mês 3 foram de 26%, 26%, 25% e 7% em pacientes com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas e placebo, respectivamente. No estudo PsA-II, as taxas de MDA no Mês 3 foram de 23%, 21% e 15% em pacientes com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e placebo, respectivamente. Após o Mês 3 em pacientes tratados com Xeljanz[®], as taxas de MDA foram mantidas ou melhoradas até o Mês 6 (estudos PsA-I e PsA-II) e o Mês 12 (estudo PsA I).

No estudo PsA-I, a mudança da visita basal no PASDAS no Mês 3 foi de -2,0, -2,4, -2,2 e -1,2 para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas e placebo, respectivamente. No estudo PsA-II, a alteração da visita basal no PASDAS no Mês 3 foi de -1,9, -2,1 e -0,8 para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e placebo, respectivamente. Após o Mês 3 em pacientes tratados com Xeljanz[®], a alteração da visita basal no PASDAS foi mantida ou melhorada até o Mês 6 (estudos PsA-I e PsA-II) e o Mês 12 (estudo PsA I).

Função física

A melhora no funcionamento físico foi medida pelo HAQ-DI. Os pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia demonstraram maior melhora ($p \leq 0,05$) a partir da visita basal no funcionamento físico comparado ao placebo no Mês 3 (Tabela 8). A melhora de HAQ-DI a partir da visita basal em pacientes tratados com Xeljanz[®] foi mantida ou melhorada até o Mês 6 (estudos PsA-I e PsA-II) e o Mês 12 (estudo PsA-I).

Tabela 8: Mudanças do HAQ-DI a partir da visita basal nos estudos PsA-I e PsA-II

| Grupo de tratamento | Mudança na média do mínimo quadrado a partir da visita basal em HAQ-DI: diferença do placebo | | | | |
|---------------------|---|--|---------------------------------------|---|--|
| | Respondedores inadequados ao DMARD sintético convencional (sem tratamento com inibidor de TNF) ^b | | | Respondedores inadequados ao inibidor de TNF ^c | |
| | Estudo PsA-I | | | Estudo PsA-II | |
| | Xeljanz [®] 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz [®] 10 mg duas vezes ao dia | adalimumabe 40 mg SC a cada 2 semanas | Xeljanz [®] 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz [®] 10 mg duas vezes ao dia |
| N ^a | 107 | 104 | 106 | 129 | 132 |
| Mês 3 | -0.17* | -0.22* | -0.20* | -0.25* | -0.22* |

^a N é o número total de pacientes na análise estatística.

^b Resposta inadequada a pelo menos um csDMARD devido à falta de eficácia e/ou intolerabilidade.

^c Resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF devido à falta de eficácia e/ou intolerabilidade.

* p<0,05 para tratamento ativo versus placebo.

A taxa de resposta HAQ-DI (resposta definida como tendo uma diminuição a partir da visita basal $\geq 0,35$) no Mês 3 em estudos PsA-I e PsA-II foi de 53% e 50%, respectivamente, em pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 55% e 41%, respectivamente, em pacientes que receberam Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, 31% e 28%, respectivamente, em pacientes que receberam placebo e 53% em pacientes que receberam adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas (somente estudo PsA-I).

Outros resultados relacionados à saúde

O estado geral de saúde foi avaliado pelo Formulário Curto de pesquisa em saúde (SF-36). Nos estudos PsA-I e PsA-II, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia apresentaram maior melhora a partir da visita basal em comparação com o placebo no score do Resumo dos Componentes Físicos (RCF) e no escore de domínio da função física e sem piora no Resumo do Componentes Mentais (RCM) no Mês 3. As melhorias no SF-36 foram mantidas até o Mês 6 (estudos PsA-I e PsA-II) e o Mês 12 (estudo PsA-I).

Os resultados de saúde relacionados à fadiga foram avaliados pelo questionário FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Nos estudos PsA-I e PsA-II, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia apresentaram melhora maior em relação ao placebo no escore total do FACIT-F, no escore do domínio da experiência e no escore do domínio de impacto no Mês 3.

As melhorias no FACIT-F foram mantidas até o Mês 6 (estudos PsA-I e PsA II) e o Mês 12 (estudo PsA-I).

Resposta Radiográfica

No estudo PsA-I, a progressão do dano estrutural das articulações foi avaliada radiograficamente utilizando o escore Sharp total modificado por van der Heijde (mTSS) e a proporção de pacientes com progressão radiográfica (aumento de mTSS em relação à visita basal superior a 0,5) foi avaliada no Mês 12. No mês 12, 96%, 95% e 98% dos pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e adalimumabe 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas, respectivamente, não apresentaram progressão radiográfica (aumento de mTSS a partir da visita basal menor ou igual a 0,5).

Referências

1. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. Hall et al. N. Engl. J. Med. 2017; 377:1537-50.
2. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. Gladman et al. N. Engl. J. Med. 2017; 377:1525-1536.

• Colite ulcerativa

O programa de desenvolvimento clínico de Fase 3 de Xeljanz[®] para a indicação de colite ulcerativa incluiu 3 estudos confirmatórios (estudo UC-I, estudo UC-II e estudo UC-III) e um estudo de extensão aberto de longo prazo (estudo UC-IV).



Estudos confirmatórios

A segurança e a eficácia de Xeljanz[®] para induzir e manter a remissão foram avaliadas em 3 estudos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo: 2 estudos de indução idênticos (8 semanas de duração, estudo UC-I e estudo UC-II) e 1 estudo de manutenção (52 semanas de duração, estudo UC-III). Esses estudos pivotais incluíram pacientes adultos com colite ulcerativa ativa de moderada a grave (escore total de Mayo de 6 a 12, com subescore de endoscopia de pelo menos 2 e subescore de sangramento retal de pelo menos 1) e que falharam ou eram intolerantes a pelo menos 1 dos seguintes tratamentos: corticosteroides orais ou intravenosos, azatioprina, 6 MP ou inibidor de TNF. A atividade da doença foi avaliada pelo índice de escore de Mayo (0 a 12), que consiste em 4 subescores (0 a 3 para cada subescore): frequência de evacuações, sangramento retal, achados na endoscopia e avaliação médica global. Um subescore endoscópico de 2 foi definido por eritema, redução do padrão vascular, friabilidade leve e erosão; um subescore endoscópico de 3 foi definido por sangramento espontâneo e ulceração. Os pacientes que completaram o estudo UC-I ou estudo UC-II e obtiveram a resposta clínica foram elegíveis para re-randomização no estudo UC-III.

Os pacientes foram autorizados a usar doses estáveis de aminosalicilatos orais e corticosteroides (dose diária de prednisona até o equivalente a 25 mg) durante os estudos. A redução do corticosteroide foi necessária após a entrada no estudo UC-III. Xeljanz[®] foi administrado como monoterapia (isto é, sem uso concomitante de produtos biológicos e imunossupressores) para colite ulcerativa durante os estudos.

Além dos estudos acima, a segurança e a eficácia de Xeljanz[®] também foram avaliadas em um estudo de extensão de longo prazo (estudo UC-IV). Os pacientes que completaram 1 dos estudos de indução (estudo UC-I ou estudo UC-II), mas não obtiveram resposta clínica ou os pacientes que completaram ou se retiraram antecipadamente devido a falha no tratamento no estudo de manutenção (estudo UC-III) foram elegíveis para o estudo UC-IV. Pacientes do estudo UC-I ou estudo UC-II que não obtiveram resposta clínica após 8 semanas no estudo UC-IV tiveram que ser descontinuados do estudo UC-IV. A redução do corticosteroide foi necessária após a entrada no estudo UC-IV.

Estudos de indução (estudo UC-I e estudo UC-II)

No estudo UC-I e estudo UC-II, 1139 pacientes foram randomizados (598 e 541 pacientes, respectivamente) para 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia ou placebo com uma proporção de alocação de tratamento de 4:1. No estudo UC-I e no estudo UC-II, 51,7%, 73,2% e 71,9% dos pacientes tinham falhado anteriormente ou eram intolerantes aos inibidores do TNF (51,3% no estudo UC-I e 52,1% no estudo UC-II), corticosteroides (74,9% no estudo UC-I e 71,3% no estudo UC-II) e/ou imunossupressores (74,1% no estudo UC-I e 69,5% no estudo UC-II), respectivamente. No início, 46,1% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides orais como tratamento concomitante para colite ulcerativa (45,5% no estudo UC-I e 46,8% no estudo UC-II). As características clínicas basais foram geralmente semelhantes entre os pacientes tratados com Xeljanz[®] e os pacientes que receberam placebo.

O objetivo primário do estudo UC-I e do estudo UC-II foi a proporção de pacientes em remissão na semana 8 e o principal parâmetro secundário foi a proporção de pacientes com melhora da aparência endoscópica da mucosa na semana 8. A remissão foi definida como remissão clínica (um escore total de Mayo ≤ 2 sem subescore individual >1) e subescore de sangramento retal de 0. A melhora da aparência endoscópica da mucosa foi definida como subescore endoscópico de 0 ou 1.

Os resultados de eficácia do estudo UC-I e do estudo UC-II com base nos resultados de endoscopia de leitura central são mostrados na Tabela 9. Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia atingiu remissão, melhora da aparência endoscópica da mucosa e resposta clínica na semana 8 em comparação com placebo em ambos os estudos.

Tabela 9. Proporção de pacientes que atenderam ao desfecho de eficácia na semana 8 (estudo UC-I e estudo UC-II de indução, leitura central de endoscopia)

| Estudo UC-I | | | | |
|---|---------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Desfecho | Placebo | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia | Diferença no tratamento (IC de 95%) | Valor de p |
| | N=122 | N=476 | | |
| Remissão na semana 8 ^a | 8,2% | 18,5% | 10,3% (4,3; 16,3) | 0,0070 |
| Melhora na aparência endoscópica da mucosa na semana 8 ^b | 15,6% | 31,3% | 15,7% (8,1; 23,4) | 0,0005 |
| Remissão endoscópica na semana 8 ^c | 1,6% | 6,7% | 5,1% (1,9; 8,3) | 0,0345 |
| Resposta clínica na semana 8 ^d | 32,8% | 59,9% | 27,1% (17,7; 36,5) | <0,0001 |
| Estudo UC-II | | | | |
| Desfecho | Placebo | 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia | Diferença no tratamento (IC de 95%) | Valor de p |
| | N=112 | N=429 | | |
| Remissão na semana 8 ^a | 3,6% | 16,6% | 13,0% (8,1; 17,9) | 0,0005 |
| Melhora na aparência endoscópica da mucosa na semana 8 ^b | 11,6% | 28,4% | 16,8% (9,5; 24,1) | 0,0002 |
| Remissão endoscópica na semana 8 ^c | 1,8% | 7,0% | 5,2% (1,8; 8,6) | 0,0425 |
| Resposta clínica na semana 8 ^d | 28,6% | 55,0% | 26,4% (16,8; 36,0) | <0,0001 |

IC=Intervalo de confiança; N=número de pacientes no conjunto de análises.

^a Remissão foi definida como remissão clínica (um escore de Mayo ≤ 2 sem subescore individual >1) e subescore de sangramento retal de 0.

^b Melhora na aparência endoscópica da mucosa foi definida como subescore de endoscopia de Mayo de 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular reduzido).

^c Remissão endoscópica foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0.

^d Resposta clínica foi definida como uma diminuição a partir da visita basal no escore de Mayo de ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$, com uma diminuição acompanhada no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ponto ou subescore absoluto para sangramento retal de 0 ou 1.

Os resultados de eficácia baseados nas leituras endoscópicas nos locais de estudo foram consistentes com os resultados baseados nas leituras centrais de endoscopia.

Os resultados dos estudos individuais UC-I e UC-II foram semelhantes. Os dados combinados fornecem uma estimativa mais precisa da diferença de tratamento entre 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia e placebo na semana 8: 11,6% (IC de 95%, 7,7% - 15,5%) em remissão e 16,3% (IC de 95%, 11,0% - 21,6 %) com melhora na aparência endoscópica da mucosa.

Em ambos os subgrupos de pacientes com ou sem falha prévia do inibidor de TNF, uma proporção maior de pacientes tratados com Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia alcançou remissão e melhora na aparência endoscópica da mucosa na semana 8, em comparação com o placebo. Esta diferença de tratamento foi consistente entre os 2 subgrupos (Tabela 10).

Tabela 10. Proporção de pacientes que atenderam aos desfechos de eficácia primários e secundários principais na semana 8 por subgrupos de terapia com inibidores de TNF (estudo UC-I e estudo UC-II de indução, leitura central de endoscopia)

| Estudo UC-I | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|-------------------------------------|
| Desfecho | Placebo N=122 | Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia N=476 | Diferença de tratamento (IC de 95%) |
| Remissão na semana 8 ^a | | | |
| Com falha prévia do inibidor de TNF | 1,6% | 11,1% | 9,5% |

| | | | |
|---|--------------------------|--|--|
| | (1/64) | (27/243) | (4,6; 14,5) |
| Sem falha prévia do inibidor de TNF ^b | 15,5% (9/58) | 26,2% (61/233) | 10,7% (-0,2; 21,6) |
| Melhora na aparência endoscópica da mucosa na semana 8 ^c | | | |
| Com falha prévia do inibidor de TNF | 6,3% (4/64) | 22,6% (55/243) | 16,4% (8,5; 24,3) |
| Sem falha prévia do inibidor de TNF ^b | 25,9% (15/58) | 40,3% (94/233) | 14,5% (1,6; 27,4) |
| Estudo UC-II | | | |
| Desfecho | Placebo N=112 | Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia N=429 | Diferença de tratamento (IC de 95%) |
| Remissão na semana 8 ^a | | | |
| Com falha prévia do inibidor de TNF | 0,0% (0/60) | 11,7% (26/222) | 11,7% (7,5; 15,9) |
| Sem falha prévia do inibidor de TNF ^b | 7,7% (4/52) | 21,7% (45/207) | 14,0% (4,9; 23,2) |
| Melhora na aparência endoscópica da mucosa na semana 8 ^c | | | |
| Com falha prévia do inibidor de TNF | 6,7% (4/60) | 21,6% (48/222) | 15,0% (6,6; 23,3) |
| Sem falha prévia do inibidor de TNF ^b | 17,3% (9/52) | 35,7% (74/207) | 18,4% (6,3; 30,6) |

IC=Intervalo de confiança; N=número de pacientes no conjunto de análises; TNF=fator de necrose tumoral.

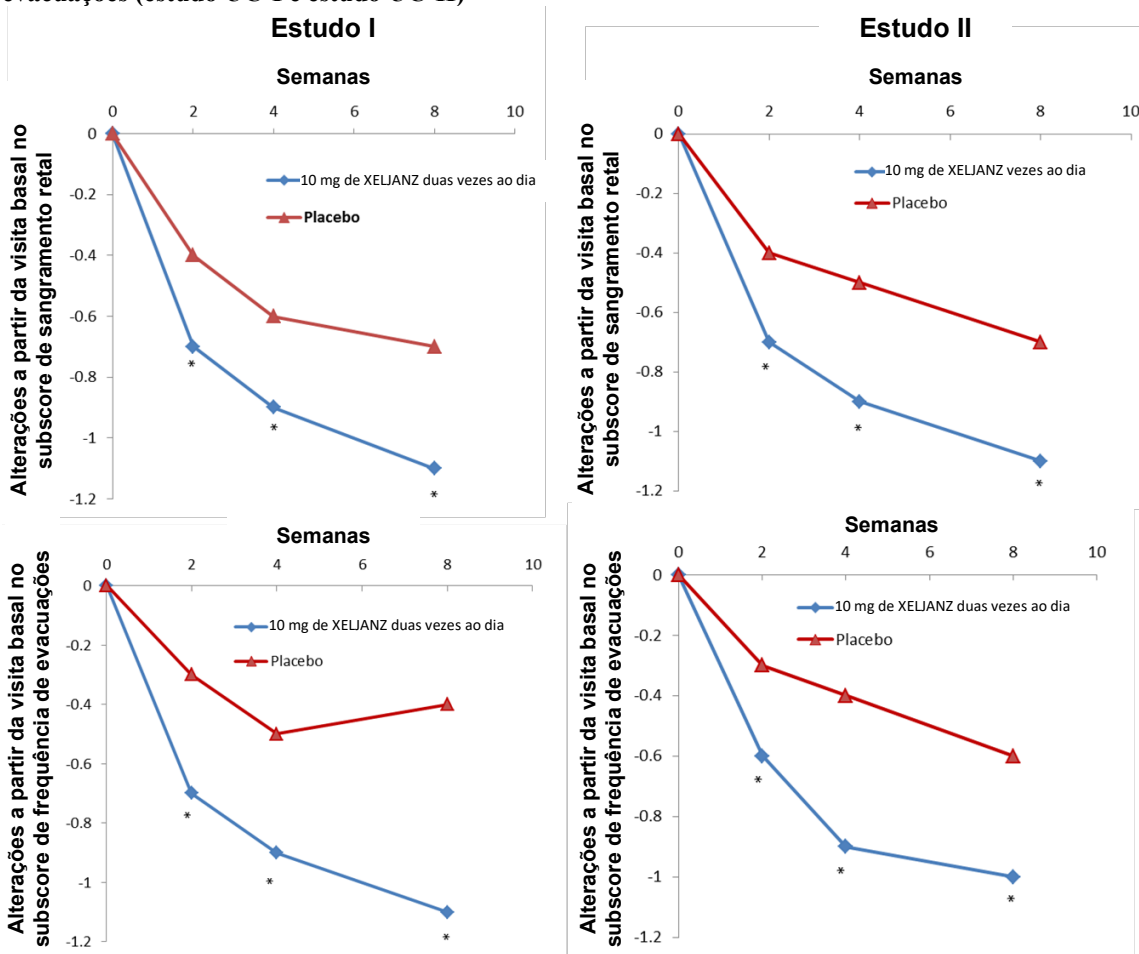
^a Remissão foi definida como remissão clínica (um escore de Mayo ≤ 2 sem subescore individual >1) e subescore de sangramento retal de 0.

^b Incluídos os pacientes que não foram tratados previamente com inibidor de TNF

^c Melhora na aparência endoscópica da mucosa foi definida como subescore endoscópico de Mayo de 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular reduzido).

As alterações a partir da visita basal no sangramento retal e nos subescores de frequência de evacuações foram avaliadas em cada visita do Estudo UC-I e Estudo UC-II e são mostradas na Figura 2. Foram observadas melhorias significativas a partir da visita basal tanto no sangramento retal quanto na frequência de evacuações em pacientes tratados com Xeljanz[®] em comparação com placebo. As diferenças de tratamento no sangramento retal e frequência de evacuações entre 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia e placebo foram significativas já na semana 2, na primeira visita de estudo agendada e em cada visita posterior.

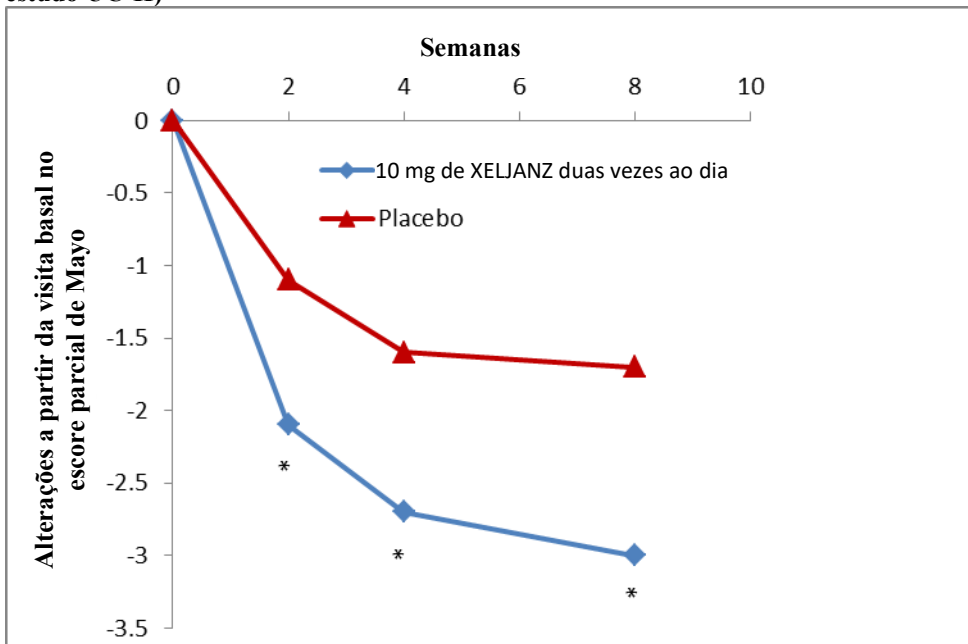
Figura 2. Alteração a partir da visita basal no sangramento retal e nos subcores de frequência de evacuações (estudo UC-I e estudo UC-II)



* $p < 0.001$ para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia comparado ao placebo

As alterações a partir da visita basal no escore parcial de Mayo dos dados agrupados do estudo UC-I e do estudo UC-II são mostradas na Figura 3. Foram observadas melhoras significativas a partir da visita basal no escore parcial de Mayo em pacientes tratados com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia em comparação com o placebo em cada visita de estudo. As diferenças de tratamento no escore parcial de Mayo entre 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia e placebo foram significativas já na semana 2, semelhante ao sangramento retal e a frequência de evacuações como observado nos estudos de indução individuais.

Figura 3. Alteração a partir da visita basal no escore parcial de Mayo (dados agrupados do estudo UC-I e estudo UC-II)



* $p < 0,001$ para 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia comparado com placebo

Estudo de Manutenção (estudo UC-III)

Um total de 593 pacientes que completaram 8 semanas em 1 dos estudos de indução e obtiveram a resposta clínica entraram no estudo UC-III; 179 (30,2%) pacientes estavam em remissão na visita basal do estudo UC-III. Os pacientes foram re-randomizados para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia ou placebo por 52 semanas com proporção de alocação de tratamento de 1:1:1. A redução de corticosteroides era obrigatória para pacientes que estavam recebendo corticosteroides na visita basal.

Na visita basal do estudo UC-III, 289 (48,7%) pacientes estavam recebendo corticosteroides orais; 265 (44,7%), 445 (75,0%) e 413 (69,6%) pacientes tinham falhado anteriormente ou eram intolerantes à terapia com inibidores de TNF, corticosteroides e imunossupressores, respectivamente.

O desfecho primário no estudo UC-III foi a proporção de pacientes em remissão na semana 52. Foram encontrados dois desfechos secundários principais: a proporção de pacientes com melhora da aparência endoscópica na semana 52 e a proporção de pacientes com remissão sustentada sem corticosteroide tanto na semana 24 quanto na semana 52 entre pacientes em remissão na visita basal do estudo UC-III.

Os resultados de eficácia do estudo UC-III com base nos resultados de endoscopia de leitura central estão resumidos na Tabela 11. Uma proporção significativamente maior de pacientes tanto no grupo Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia quanto em Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia obtiveram os seguintes desfechos na semana 52 em comparação com o placebo: remissão, melhora da aparência endoscópica da mucosa, remissão endoscópica, manutenção da resposta clínica, remissão entre pacientes em remissão na visita basal e remissão sustentada sem corticosteroide tanto na semana 24 quanto na semana 52 entre os pacientes em remissão na visita basal.

Tabela 11. Proporção de pacientes que cumprem os desfechos de eficácia no estudo de manutenção UC-III (leitura central de endoscopia)

| Desfecho | Placebo | Xeljanz [®] 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz [®] 10 mg duas vezes ao dia | Diferença de tratamento versus placebo (IC de 95%) | |
|----------|---------|--|--|---|--|
| | | | | Xeljanz [®] 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz [®] 10 mg duas vezes ao dia |
| | N=198 | N=198 | N=197 | | |

| | | | | | |
|--|----------------|--|---|--|---|
| Remissão na semana 52 ^a | 11,1% | 34,3% | 40,6% | 23,2%* (15,3; 31,2) | 29,5%* (21,4; 37,6) |
| Melhora na aparência endoscópica da mucosa na semana 52 ^b | 13,1% | 37,4% | 45,7% | 24,2%* (16,0; 32,5) | 32,6%* (24,2; 41,0) |
| Remissão endoscópica na semana 52 ^c | 4,0% | 14,6% | 16,8% | 10,6%** (5,0; 16,2) | 12,7%* (6,8; 18,6) |
| Manutenção da resposta clínica na semana 52 ^d | 20,2% | 51,5% | 61,9% | 31,3%* (22,4; 40,2) | 41,7%* (32,9; 50,5) |
| Remissão na semana 52 entre os pacientes em remissão na visita basal ^{a,f} | 10,2% | 46,2% | 56,4% | 36,0%* (21,6; 50,3) | 46,2%* (31,0; 61,4) |
| Remissão sustentada sem corticosteroide tanto na semana 24 quanto na semana 52 entre os pacientes em remissão na visita basal ^{e,f} | 5,1% | 35,4% | 47,3% | 30,3%* (17,4; 43,2) | 42,2%* (27,9; 56,5) |
| Desfecho | Placebo | Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia | Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia |
| | N=101 | N=101 | N=87 | | |
| Remissão sem corticosteroide na semana 52 entre pacientes que estavam tomando corticosteroides na visita basal | 10,9% | 27,7% | 27,6% | 16,8% (6,2; 27,5) | 16,7% (5,5; 27,9) |

* p<0,0001.

**p<0,001, para Xeljanz® vs. placebo.

IC=intervalo de confiança; N=número de pacientes no conjunto de análises.

^a Remissão foi definida como remissão clínica (um escore de Mayo ≤ 2 sem subescore individual >1) e subescore de sangramento retal de 0.

^b Melhora na aparência endoscópica da mucosa foi definida como subescore de endoscopia de Mayo de 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular reduzido).

^c Remissão endoscópica foi definida como subescore de endoscopia de Mayo de 0.

^d Manutenção da resposta clínica foi definida por uma diminuição do escore de Mayo na visita basal do estudo de indução (UC-I, UC-II) de ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$, com uma diminuição acompanhada no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ponto ou subescore de sangramento retal de 0 ou 1. Os pacientes deveriam estar em resposta clínica na visita basal do estudo de manutenção UC-III.

^e Remissão sustentada sem corticosteroide foi definida como sendo em remissão e sem tomar corticosteroides durante pelo menos 4 semanas antes da visita na semana 24 e na semana 52.

^f N = 59 para placebo, N = 65 para Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia, N = 55 para 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia.

Em ambos os subgrupos de pacientes com ou sem falha prévia do inibidor de TNF, uma maior proporção de pacientes tratados com Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia obtiveram os seguintes desfechos na semana 52 do estudo UC-III em comparação com o placebo: remissão, melhora na aparência endoscópica da mucosa ou remissão sustentada sem corticosteroide tanto na semana 24 quanto na semana 52 entre pacientes com remissão na visita basal (Tabela 12). Esta diferença de tratamento em relação ao placebo foi semelhante entre Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia no subgrupo de pacientes sem falha prévia do inibidor de TNF. No subgrupo de pacientes com falha prévia do inibidor de TNF, a diferença de tratamento observada em relação ao placebo foi numericamente maior para Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia do que para Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia em 9,7 a 16,7 pontos percentuais nos desfechos primários e secundário principais.

Tabela 12. Proporção de pacientes que atendem aos desfechos primários e secundários principais de eficácia no estudo de manutenção UC-III pelo subgrupo de terapia de inibidor de TNF (Leitura de endoscopia central)

| Desfecho | Placebo | Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia | Diferença de tratamento versus placebo (IC de 95%) | |
|--|-------------------|--|--|--|--|
| | | | | Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia | Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia |
| | N=198 | N=198 | N=197 | | |
| Remissão na semana 52 ^a | | | | | |
| Com falha prévia do inibidor de TNF | 10/89 (11,2%) | 20/83 (24,1%) | 34/93 (36,6%) | 12,9% (1,6; 24,2) | 25,3% (13,5; 37,1) |
| Sem falha prévia do inibidor de TNF ^b | 12/109 (11,0%) | 48/115 (41,7%) | 46/104 (44,2%) | 30,7% (20,0; 41,5) | 33,2% (22,0; 44,4) |
| Melhora na aparência endoscópica da mucosa na semana 52 ^c | | | | | |
| Com falha prévia do inibidor de TNF | 11/89 (12,4%) | 25/83 (30,1%) | 37/93 (39,8%) | 17,8% (5,8; 29,8) | 27,4% (15,4; 39,5) |
| Sem falha prévia do inibidor de TNF ^b | 15/109 (13,8%) | 49/115 (42,6%) | 53/104 (51,0%) | 28,8% (17,7; 40,0) | 37,2% (25,6; 48,8) |
| Remissão sustentada sem corticosteroide tanto na semana 24 quanto na semana 52 entre os pacientes em remissão na visita basal ^d | | | | | |
| Com falha prévia do inibidor de TNF | 1/21 (4,8%) | 4/18 (22,2%) | 7/18 (38,9%) | 17,5% (-3,8; 38,7) | 34,1% (9,8; 58,4) |
| Sem falha prévia do inibidor de TNF ^b | 2/38 (5,3%) | 19/47 (40,4%) | 19/37 (51,4%) | 35,2% (19,4; 50,9) | 46,1% (28,5; 63,7) |

IC=Intervalo de confiança; N=número de pacientes no conjunto de análises; TNF=fator de necrose tumoral.

^a Remissão foi definida como remissão clínica (um escore de Mayo ≤ 2 sem subescore individual >1) e subescore de sangramento retal de 0.

^b Incluídos os pacientes que não foram tratados previamente com inibidor de TNF.

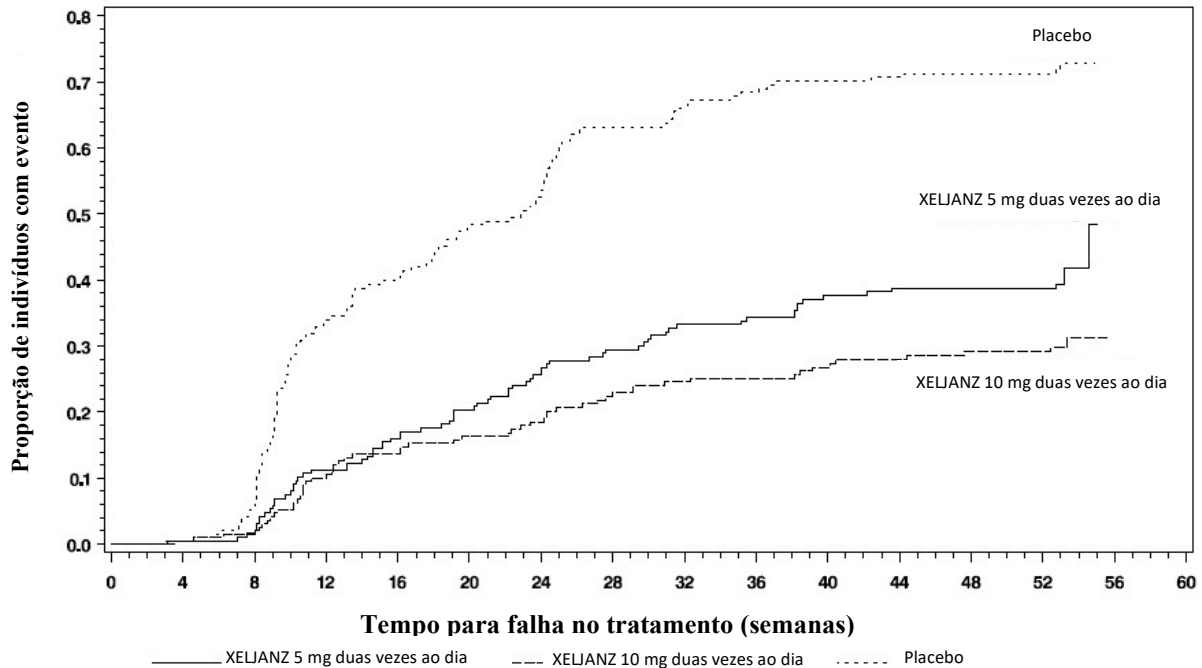
^c Melhora na aparência endoscópica da mucosa foi definida como subescore endoscópico de Mayo de 0 (doença normal ou inativa) ou 1 (eritema, padrão vascular reduzido).

^d Remissão sustentada sem corticosteroide foi definida como sendo em remissão e sem tomar corticosteroides durante pelo menos 4 semanas antes da visita na Semana 24 e na Semana 52.

A proporção de pacientes que atendem aos critérios de falha no tratamento ao longo do tempo no estudo UC-III é mostrado na Figura 4. A falha no tratamento foi definida como um aumento no escore de Mayo de pelo menos 3 pontos a partir da visita basal do estudo de manutenção, acompanhado de um aumento subescore do sangramento retal e hemorragia em pelo menos 1 ponto, e um aumento do subescore endoscópico em pelo menos 1 ponto, produzindo um subescore endoscópico absoluto de pelo menos 2 após um tratamento mínimo de 8 semanas no estudo. O subescore endoscópico de leitura central foi utilizado para determinar a falha no tratamento.

A proporção de pacientes em ambos os grupos de Xeljanz® que apresentaram falha no tratamento foi menor em relação ao placebo em cada intervalo de tempo tão cedo quanto a semana 8, o primeiro intervalo de tempo em que a falha do tratamento foi avaliada.

Figura 4. Tempo para falha no tratamento no estudo de manutenção UC-III (curvas de Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia versus placebo

$p < 0,0001$ para 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia versus placebo

Outros resultados relacionados à saúde

O estado geral de saúde foi avaliado pelo Formulário Curto de pesquisa em saúde (SF-36). Nos estudos de indução UC-I e UC-II, os pacientes que receberam 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram melhora maior a partir da visita basal em comparação com o placebo nos escores do Resumo dos Componentes Físicos (RCF) e do Resumo dos Componentes Mentais (RCM) e em todos os 8 domínios do SF-36. No estudo de manutenção UC-III, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram manutenção de melhora maior em comparação com placebo em PCS e MCS e em todos os 8 domínios do SF-36 na Semana 24 e na Semana 52.

O estado de saúde específico da doença foi avaliado com o Questionário de Doenças Inflamatórias Intestinais (IBDQ) em pacientes com colite ulcerativa. Nos estudos de indução UC-I e UC-II, os pacientes que receberam 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram melhora maior em comparação com o placebo no total e em todos os 4 escores de domínio do IBDQ na semana 8. No estudo de manutenção UC-III, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia demonstraram manutenção de melhora maior em comparação com placebo no total e em todos os 4 escores de domínio do IBDQ na Semana 24 e na Semana 52.

Avaliações de estado de saúde foram realizadas com o questionário EuroQoL 5-Dimensões (EQ-5D) em pacientes com colite ulcerativa. No estudo de indução UC-I, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia demonstraram melhora maior em comparação com o placebo no escore de utilidade na Semana 8. No estudo de indução UC-II, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia não demonstraram melhora maior em comparação com o placebo no escore de utilidade na Semana 8. No estudo de manutenção UC-III, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia demonstraram manutenção da melhora maior a partir da visita basal em comparação com o placebo nos escores de utilidade do estado de saúde do EQ-5D na Semana 24 e na Semana 52.

A produtividade no trabalho e o prejuízo na atividade (WPAI) foram avaliados com o questionário de colite ulcerativa WPAI (WPAI-UC) em pacientes com colite ulcerativa. No estudo de indução UC-I, os pacientes que receberam 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia demonstraram melhora maior em comparação com o placebo nos domínios de presenteísmo, perda de produtividade no trabalho e de comprometimento de atividades não relacionadas ao trabalho, mas não o domínio do absenteísmo na Semana 8. No estudo de indução UC-II, os

pacientes que receberam Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia demonstraram melhora maior a partir da visita basal em relação ao placebo no domínio do comprometimento da atividade não laboral, mas não nos domínios do absenteísmo, do presenteísmo ou de perda de produtividade no trabalho na Semana 8. No estudo de manutenção UC-III, os pacientes que receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia demonstraram manutenção da melhora maior em comparação com o placebo nos escores dos domínios de presenteísmo e do comprometimento da atividade não laboral, mas não nos domínios do absenteísmo da perda de produtividade no trabalho na Semana 52.

Estudo de extensão aberto (estudo UC-IV)

No estudo UC-IV, um total de 944 pacientes foram incluídos e atribuídos a Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia (para pacientes em remissão na visita basal do estudo UC-IV) ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia (para todos os outros pacientes que entraram no estudo UC-IV).

Entre os pacientes que participaram do estudo UC-IV, 295 receberam Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e não obtiveram resposta clínica em 1 dos estudos de indução (estudo UC-I ou estudo UC-II) e então continuaram recebendo Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no estudo UC-IV. Após 8 semanas adicionais de tratamento com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia (16 semanas no total), 154/293 (52,6%) pacientes obtiveram resposta clínica e 42/293 (14,3%) pacientes obtiveram remissão.

Além disso, 58 pacientes que receberam Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no estudo UC-I ou no estudo UC-II e obtiveram resposta clínica, tiveram a dose reduzida para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia no estudo UC-III e sofreram uma falha no tratamento e, em seguida, tiveram a dose aumentada para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no estudo UC-IV. Após 2 meses com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no estudo UC-IV, a remissão e a cicatrização da mucosa foram obtidas em 20/58 (34,5%) e 24/58 (41,4%) pacientes, respectivamente. No Mês 12 no estudo UC-IV, 25/48 (52,1%) e 29/48 (60,4%) destes pacientes obtiveram remissão e cicatrização da mucosa, respectivamente. Além disso, houve 65 pacientes incluídos pelo menos 1 ano antes da data de corte dos dados de 08 de julho de 2016 no estudo UC-IV após obter a remissão no final do estudo UC-III enquanto recebia Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia. No Mês 12 do estudo UC-IV, 48/65 (73,8%) destes pacientes permaneceram em remissão enquanto recebiam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia.

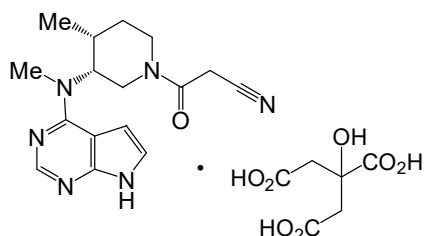
Referências

1. Sandborn W. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 376;18 May 2017.
2. G.R. Lichtenstein, E.V. Loftus Jr, S. Bloom, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: open-label, long-term extension study. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5 (Supplement 1): abstract 1139.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O citrato de tofacitinibe (CP-690,550-10) possui um peso molecular de 504,5 Daltons ou 312,4 Daltons para base livre de tofacitinibe (CP 690,550). A fórmula molecular do citrato de tofacitinibe é C₁₆H₂₀N₆O•C₆H₈O₇ e sua estrutura química é fornecida abaixo.



Mecanismo de Ação

O tofacitinibe é um potente inibidor seletivo da família das janus quinases (JAK) com um alto grau de seletividade contra outras quinases no genoma humano. Em ensaios com quinases, tofacitinibe inibiu JAK1, JAK2, JAK3, e em um grau menor, TyK2. Em contextos celulares nos quais as quinases JAK sinalizam em



pares, o tofacitinibe inibe, preferencialmente, sinalizando por receptores heterodiméricos associados a JAK3 e/ou JAK1 com seletividade funcional em relação a receptores que sinalizam por meio de pares de JAK2. A inibição de JAK1 e JAK3 por tofacitinibe bloqueia a sinalização por meio dos receptores que contêm cadeia gama comum para diversas citocinas, incluindo a interleucina (IL) IL-2, -4, -7, -9, -15, e -21. Essas citocinas são essenciais para a ativação, proliferação e função de linfócitos e a inibição de sua sinalização pode, dessa forma, resultar na modulação de múltiplos aspectos da resposta imunológica. Além disso, a inibição de JAK1 resultará na atenuação da sinalização por citocinas pró-inflamatórias adicionais, tais como IL-6 e interferons Tipo I. Em exposições maiores, a inibição da sinalização de eritropoietina poderia ocorrer por meio da inibição da sinalização da JAK2.

Efeito Farmacodinâmico

Em pacientes com artrite reumatoide, o tratamento de até 6 meses com Xeljanz[®] foi associado a reduções dose-dependentes de células natural killer (NK) circulantes CD16/56+, com reduções máximas estimadas ocorrendo aproximadamente 8-10 semanas após o início da terapia. Essas alterações geralmente se resolveram dentro de 2-6 semanas após a descontinuação do tratamento. O tratamento com Xeljanz[®] foi associado a aumentos dose-dependentes nas contagens de células B. Alterações nas contagens de linfócitos T circulantes e subtipos de linfócitos T (CD3+, CD4+ e CD8+) foram pequenas e inconsistentes.

Seguindo o tratamento em longo prazo (duração mediana do tratamento com Xeljanz[®] de aproximadamente 5 anos), as contagens do CD4+ e do CD8+ demonstraram reduções medianas de 28% e 27%, respectivamente, a partir do valor inicial. Em contraste com a diminuição observada após a dosagem de curto prazo, as contagens de células natural killer CD16/56+ mostraram um aumento médio de 73% a partir do valor inicial. As contagens das células CD19+ B não mostraram aumentos adicionais após o tratamento com o Xeljanz[®] em longo prazo. Essas alterações voltaram para o valor inicial após a descontinuação temporária do tratamento. Não houve evidência de um risco aumentado de infecções sérias ou oportunistas ou herpes zoster em valores baixos de contagens de CD4+, CD8+ ou células NK ou contagens de células B altas.

As alterações nos níveis séricos totais de imunoglobulina IgG, IgM e IgA ao longo de 6 meses de administração de Xeljanz[®] em pacientes com artrite reumatoide foram pequenas, não dependentes de dose e semelhantes àquelas observadas com placebo.

Após o tratamento com Xeljanz[®] em pacientes com artrite reumatoide, reduções rápidas na proteína C reativa (PCR) sérica foram observadas e mantidas durante a administração. As alterações na PCR observadas com o tratamento com Xeljanz[®] não se reverteram completamente dentro de 2 semanas após a descontinuação, indicando uma duração da atividade farmacodinâmica mais longa em comparação com a meia-vida.

Alterações semelhantes nas células T, células B e PCR sérica foram observadas em pacientes com artrite psoriásica ativa, embora a reversibilidade não tenha sido avaliada. As imunoglobulinas séricas totais não foram avaliadas em pacientes com artrite psoriásica ativa.

Segurança Clínica

Em um grande PASS aberto e randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional e com uma dose estável de metotrexato, os pacientes foram tratados com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia ou um inibidor de TNF. Notavelmente, em fevereiro de 2019, a dose de Xeljanz[®] no braço de 10 mg duas vezes ao dia do estudo foi reduzida para 5 mg duas vezes ao dia após ter sido determinado que a frequência de embolia pulmonar foi aumentada no braço de tratamento de Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia versus o inibidor de TNF. Além disso, a mortalidade por todas as causas aumentou no braço de tratamento com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia em relação ao grupo de tratamento com inibidor de TNF e Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia. Nos dados finais do estudo, os pacientes no braço de tratamento com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia foram analisados em seu grupo de tratamento originalmente randomizado. Os resultados dos dados finais de segurança do estudo para eventos selecionados seguem abaixo.

Mortalidade

As taxas de incidência (IRs) (IC de 95%) para todas as causas de mortalidade para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação das doses dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,50 (0,33, 0,74), 0,80

(0,57, 1,09), 0,65 (0,50, 0,82) e 0,34 (0,20, 0,54) eventos por 100 pacientes-ano (PYs), respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,49 (0,81, 2,74), 2,37 (1,34, 4,18) e 1,91 (1,12, 3,27), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para mortes associadas à infecção por Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,08 (0,02, 0,20), 0,18 (0,08, 0,35), 0,13 (0,07, 0,22) e 0,06 (0,01, 0,17) eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,30 (0,29, 5,79), 3,10 (0,84, 11,45) e 2,17 (0,62, 7,62), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para mortes associadas a eventos cardiovasculares para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,25 (0,13, 0,43), 0,41 (0,25, 0,63), 0,33 (0,23, 0,46) e 0,20 (0,10, 0,36) eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,26 (0,55, 2,88), 2,05 (0,96, 4,39) e 1,65 (0,81, 3,34), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para mortes associadas a malignidades para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,10 (0,03, 0,23), 0,00 (0,00, 0,08), 0,05 (0,02, 0,12) e 0,02 (0,00, 0,11) eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 4,88 (0,57, 41,74), 0 (0,00, Inf) e 2,53 (0,30, 21,64), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para mortes associadas a outras causas (excluindo infecções, eventos cardiovasculares, malignidades) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e o inibidor de TNF foram 0,08 (0,02, 0,20), 0,21 (0,10, 0,38), 0,14 (0,08, 0,23) e 0,06 (0,01, 0,17) eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,30 (0,29, 5,81), 3,45 (0,95, 12,54) e 2,34 (0,67, 8,16), respectivamente.

Em estudos clínicos com Xeljanz[®] que incluíram 10 mg duas vezes ao dia, as taxas de incidência de mortalidade por todas as causas em pacientes tratados com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia não foram superiores às taxas em pacientes tratados com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia. As taxas de mortalidade em pacientes tratados com Xeljanz[®] são semelhantes às relatadas para pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa tratados com terapias biológicas.

Infecções

Os IRs (IC de 95%) para todas as infecções para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 41,74 (39,21, 44,39), 48,73 (45,82, 51,77), 45,02 (43,10, 47,01) e 34,24 (32,07, 36,53) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foi 1,20 (1,10, 1,31), 1,36 (1,24, 1,49) e 1,28 (1,18, 1,38), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para infecções graves para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23), 3,24 (2,89, 3,62) e 2,44 (2,02, 2,92) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foi 1,17 (0,92, 1,50), 1,48 (1,17, 1,87) e 1,32 (1,07, 1,63), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para infecções oportunistas para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10

mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,76 (0,54, 1,04), 0,91 (0,66, 1,22), 0,84 (0,67, 1,04) e 0,42 (0,26, 0,64) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,82 (1,07, 3,09), 2,17 (1,29, 3,66) e 1,99 (1,23, 3,22), respectivamente. A maioria das infecções oportunistas nos braços de tratamento do Xeljanz[®] foram infecções oportunistas por herpes zoster; um número limitado de eventos com tuberculose também foi relatado. Excluindo infecções oportunistas por herpes zoster e tuberculose, os IRs (IC de 95%) para todas as outras infecções oportunistas para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia), e o inibidor de TNF foram 0,08 (0,02, 0,20), 0,14 (0,06, 0,30), 0,11 (0,05, 0,20) e 0,06 (0,01, 0,17) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a razão de risco (HR) (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,30 (0,29, 5,82), 2,40 (0,62, 9,29) e 1,84 (0,51, 6,59), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para herpes zoster (inclui todos os eventos de herpes zoster) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57), 3,84 (3,45, 4,26) e 1,18 (0,90, 1,52) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a HR (IC de 95%) para herpes zoster com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 3,17 (2,36, 4,27), 3,33 (2,48, 4,48) e 3,25 (2,46, 4,29), respectivamente.

Tromboembolismo

Tromboembolismo venoso (TEV)

Os IRs (IC de 95%) para TEV para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,33 (0,19, 0,53), 0,70 (0,49, 0,99), 0,51 (0,38, 0,67) e 0,20 (0,10, 0,37) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a HR (IC de 95%) para TEV com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foi 1,66 (0,76, 3,63), 3,52 (1,74, 7,12) e 2,56 (1,30, 5,05), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para embolia pulmonar (EP) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,17 (0,08, 0,33), 0,50 (0,32, 0,74), 0,33 (0,23, 0,46) e 0,06 (0,01, 0,17) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a HR (IC de 95%) para EP com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foi 2,93 (0,79, 10,83), 8,26 (2,49, 27,43) e 5,53 (1,70, 18,02), respectivamente. Em pacientes tratados com tofacitinibe onde foi observada EP, a maioria (97%) apresentava fatores de risco para TEV.

Os IRs (IC de 95%) para trombose venosa profunda (TVP) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,21 (0,11, 0,38), 0,31 (0,17, 0,51), 0,26 (0,17, 0,38) e 0,14 (0,06, 0,29) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a HR (IC de 95%) para TVP com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foi 1,54 (0,60, 3,97), 2,21 (0,90, 5,43) e 1,87 (0,81, 4,30), respectivamente.

Em uma análise de biomarcador exploratório *post hoc* dentro de um grande PASS randomizado em pacientes com AR que tinham 50 anos ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, ocorrências de TEVs subsequentes foram observadas com mais frequência em pacientes tratados com tofacitinibe com nível de dímero D $\geq 2 \times$ limite superior da normalidade (LSN) em 12 meses de tratamento versus aqueles com nível de dímero-D $< 2 \times$ LSN. Essa observação não foi identificada em pacientes tratados com TNFi. A interpretação é limitada pelo baixo número de eventos de TEV e pela disponibilidade restrita do teste de dímero D (avaliado apenas no início, mês 12 e no final do estudo). Em pacientes que não tiveram um TEV durante o estudo, os níveis médios de dímero D foram significativamente reduzidos no Mês 12 em relação ao valor inicial em todos os braços de tratamento. No entanto, os níveis de dímero D $\geq 2 \times$ LSN no Mês 12 foram observados em aproximadamente 30% de pacientes sem eventos de TEV subsequentes, indicando especificidade limitada do

teste de dímero-D neste estudo. Considerando os dados e as limitações gerais desta análise de biomarcador exploratório post hoc, há utilidade limitada de conduzir o monitoramento de dímero-D no contexto de mitigação de risco para eventos de TEV.

Tromboembolismo arterial

Os IRs (IC de 95%) para tromboembolismo arterial (TEA) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,92 (0,68, 1,22), 0,94 (0,68, 1,25), 0,93 (0,75, 1,14) e 0,82 (0,59, 1,12) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, a HR (IC de 95%) para TEA com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foi 1,12 (0,74, 1,70), 1,14 (0,75, 1,74) e 1,13 (0,78, 1,63), respectivamente.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM), incluindo infarto do miocárdio

ECAM inclui infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e mortes cardiovasculares, excluindo embolia pulmonar fatal. Os IRs (IC de 95%) para ECAM para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,91 (0,67, 1,21), 1,05 (0,78, 1,38), 0,98 (0,79, 1,19) e 0,73 (0,52, 1,01) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,24 (0,81, 1,91), 1,43 (0,94, 2,18) e 1,33 (0,91, 1,94), respectivamente.

Nos braços de tratamento com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] e TNFi, houve um total de 19, 19, 38 e 11 pacientes com eventos de infarto do miocárdio (IM), respectivamente. Desses totais, o número de pacientes com eventos de IM fatais foi 0, 3, 3 e 3, respectivamente, enquanto o número de pacientes com eventos de IM não fatais foi de 19, 16, 35 e 8, respectivamente. Portanto, os IRs a seguir são para IM não fatal. Os IRs (IC de 95%) para IM não fatal para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53), 0,35 (0,24, 0,48) e 0,16 (0,07, 0,31) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 2,32 (1,02, 5,30), 2,08 (0,89, 4,86) e 2,20 (1,02, 4,75), respectivamente.

Malignidades excluindo câncer de pele não melanoma (CPNM)

Os IRs (IC de 95%) para malignidades excluindo CPNM para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 1,13 (0,87, 1,45), 1,13 (0,86, 1,45), 1,13 (0,94, 1,35) e 0,77 (0,55, 1,04) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,47 (1,00, 2,18), 1,48 (1,00, 2,19) e 1,48 (1,04, 2,09), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para linfoma para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24), 0,09 (0,04, 0,17) e 0,02 (0,00, 0,10) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 3,99 (0,45, 35,70), 6,24 (0,75, 51,86) e 5,09 (0,65, 39,78), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para câncer de pulmão para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51), 0,28 (0,19, 0,39) e 0,13 (0,05, 0,26) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,84 (0,74, 4,62), 2,50 (1,04, 6,02) e 2,17 (0,95, 4,93), respectivamente.

CPNM

Os IRs (IC de 95%) para CPNM para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,61 (0,41, 0,86), 0,69 (0,47, 0,96), 0,64 (0,50, 0,82) e 0,32 (0,18, 0,52) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,90 (1,04, 3,47), 2,16 (1,19, 3,92) e 2,02 (1,17, 3,50), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para carcinoma basocelular para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,37 (0,22, 0,58), 0,33 (0,19, 0,54), 0,35 (0,24, 0,49) e 0,26 (0,14, 0,44) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,43 (0,71, 2,90), 1,28 (0,61, 2,66) e 1,36 (0,72, 2,56), respectivamente.

Os IRs (IC de 95%) para carcinoma epidermoide cutâneo para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,29 (0,16, 0,48), 0,45 (0,29, 0,69), 0,37 (0,26, 0,51) e 0,16 (0,07, 0,31) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,82 (0,77, 4,30), 2,86 (1,27, 6,43) e 2,32 (1,08, 4,99), respectivamente.

Perfurações gastrointestinais

Os IRs (IC de 95%) para perfurações gastrointestinais para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 0,17 (0,08, 0,33), 0,10 (0,03, 0,24), 0,14 (0,08, 0,23) e 0,08 (0,02, 0,20) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com o inibidor de TNF, as HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 2,20 (0,68, 7,15), 1,29 (0,35, 4,80) e 1,76 (0,58, 5,34), respectivamente.

Fraturas

Os IRs (IC de 95%) para fraturas para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia) e inibidor de TNF foram 2,79 (2,34, 3,30), 2,87 (2,40, 3,40), 2,83 (2,50, 3,19) e 2,27 (1,87, 2,74) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente. Em comparação com TNFi, os HRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e todas as doses de Xeljanz[®] foram 1,23 (0,96, 1,58) 1,26 (0,97, 1,62) e 1,24 (0,99, 1,55), respectivamente.

Testes laboratoriais

Testes de enzimas hepáticas

As porcentagens de pacientes com pelo menos uma elevação de alanina aminotransferase após visita basal >1x limite superior da normalidade (LSN), 3x LSN e 5x LSN para o braço de tratamento com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia foram 52,83, 6,01 e 1,68, respectivamente. As porcentagens para o braço de tratamento com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia foram 54,46, 6,54 e 1,97, respectivamente. As porcentagens para todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia) foram 53,64, 6,27 e 1,82, respectivamente. As porcentagens para o braço de tratamento com inibidor de TNF foram 43,33, 3,77 e 1,12, respectivamente.

As porcentagens de pacientes com pelo menos uma elevação de aspartato aminotransferase após visita basal >1x LSN, 3x LSN e 5x LSN para o braço de tratamento com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia foram 45,84, 3,21 e 0,98, respectivamente. As porcentagens para o braço de tratamento com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia foram 51,58, 4,57 e 1,62, respectivamente. As porcentagens para todas as doses de Xeljanz[®] (combinação dos braços de tratamento de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia) foram 48,70, 3,89 e 1,30, respectivamente. As porcentagens para o braço de tratamento com inibidor de TNF foram 37,18, 2,38 e 0,70, respectivamente.



Lipídios

Aos 12 meses, no Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, no Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e nos braços de tratamento com inibidor de TNF, o aumento percentual médio do colesterol LDL foi de 13,80, 17,04 e 5,50, respectivamente. Aos 24 meses, o aumento percentual médio foi de 12,71, 18,14 e 3,64, respectivamente.

Aos 12 meses, no Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, no Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e nos braços de tratamento com inibidor de TNF, o aumento percentual médio do colesterol HDL foi de 11,71, 13,63 e 2,82, respectivamente. Aos 24 meses, o aumento percentual médio foi de 11,58, 13,54 e 1,42, respectivamente.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de Xeljanz[®] é caracterizado pela rápida absorção (as concentrações plasmáticas de pico são atingidas dentro de 0,5-1 hora), eliminação rápida (meia-vida de aproximadamente 3 horas) e aumentos proporcionais à dose na exposição sistêmica. As concentrações em estado de equilíbrio são atingidas em 24-48 horas com acúmulo desprezível após a administração duas vezes ao dia.

Absorção e Distribuição

O tofacitinibe é bem absorvido, com uma biodisponibilidade oral de 74%. A coadministração de Xeljanz[®] com uma refeição com alto teor de gordura não resultou em quaisquer alterações na AUC enquanto a $C_{\text{máx}}$ foi reduzida em 32%. Em estudos clínicos, o Xeljanz[®] foi administrado sem considerar as refeições.

Após a administração intravenosa, o volume de distribuição é de 87 L. Aproximadamente 40% do tofacitinibe circulante está ligado a proteínas. O tofacitinibe liga-se predominantemente à albumina e não parece se ligar à α 1-glicoproteína ácida. O tofacitinibe é distribuído igualmente entre as hemácias e o plasma.

Metabolismo e Eliminação

Os mecanismos de eliminação para o tofacitinibe são aproximadamente 70% de metabolismo hepático e 30% de excreção renal do fármaco original. O metabolismo de tofacitinibe é primariamente mediado pela CYP3A4 com contribuição secundária da CYP2C19. Em um estudo de radiomarcagem em humanos, mais de 65% da radioatividade circulante total correspondeu ao fármaco inalterado, com os 35% restantes atribuídos a 8 metabólitos, cada um contabilizando menos de 8% da radioatividade total. Todos os metabólitos foram observados em espécies animais e são preditivos para ter $\leq 10\%$ de potência de tofacitinibe para inibição JAK1/3. Nenhuma evidência de estereoc conversão foi detectada em amostras humanas. A atividade farmacológica de tofacitinibe é atribuída à molécula original. *In vitro*, o tofacitinibe é um substrato para a resistência a múltiplos fármacos (MDR) 1, mas não para a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1/1B3 ou transportador catiônico orgânico (OCT) 1/2 e não é um inibidor de MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, transportador de ânions orgânicos (OAT) 1/3 ou da proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP) em concentrações clinicamente significativas.

Os dados farmacocinéticos e as recomendações de dosagem para populações especiais assim como o impacto de outras drogas na farmacocinética de Xeljanz[®] são demonstrados na Figura 5.

Modificações requeridas para populações especiais estão descritas no item 8. Posologia e Modo de Usar.

Farmacocinética em Pacientes com Artrite Reumatoide

A análise farmacocinética da população em pacientes com artrite reumatoide indicou que a exposição sistêmica (AUC) de Xeljanz[®] nos extremos de peso corporal (40 kg, 140 kg) foi semelhante a de um paciente de 70 kg. Foi estimado que pacientes idosos com 80 anos de idade apresentam AUC <5% mais alta em relação à idade média de 55 anos. Estima-se que as mulheres tenham uma AUC 7% mais baixa em comparação com homens. Os dados disponíveis também mostraram que não há maiores diferenças na AUC de Xeljanz[®] entre pacientes caucasianos, negros e asiáticos. Uma relação linear aproximada entre peso corporal e volume de distribuição foi observada, resultando em concentrações de pico mais altas ($C_{\text{máx}}$) e de vale mais baixas (C_{min}) em pacientes mais leves. Entretanto, esta diferença não é considerada como sendo clinicamente relevante. A variabilidade entre pacientes (coeficiente de variação de percentagem) na AUC de Xeljanz[®] é estimada como sendo de aproximadamente 27%.



Farmacocinética em pacientes com artrite psoriásica ativa

A análise farmacocinética da população em pacientes com artrite psoriásica ativa indicou que a exposição sistêmica (AUC) de Xeljanz® nos extremos do peso corporal [61 kg, 109 kg (10º e 90º percentil no conjunto de dados da população)] foi semelhante à de um paciente de 83,3 kg. Foi estimado que pacientes idosos de 80 anos de idade apresentaram AUC 10% maior em relação à idade média de 50 anos. Estima-se que as mulheres tenham uma AUC 5% menor em comparação com homens. Os dados disponíveis também mostraram que não há diferenças importantes na AUC de Xeljanz® entre pacientes brancos, negros e asiáticos. A variabilidade entre pacientes (coeficiente de variação de percentagem) na AUC de Xeljanz® é estimada como sendo de aproximadamente 32%.

Farmacocinética em pacientes com colite ulcerativa ativa

A análise farmacocinética da população em pacientes com colite ulcerativa indicou que não houve diferenças clinicamente relevantes na exposição à Xeljanz® (AUC), com base na idade, peso, gênero e raça. A exposição em mulheres foi 15% maior do que em homens, e os pacientes asiáticos apresentaram exposição 7,3% maior do que em não asiáticos. O volume de distribuição aumentou com o peso corporal, resultando em concentrações de picos maiores (C_{máx}) e vales menores (C_{min}) em pacientes mais leves. No entanto, essa diferença não é considerada clinicamente relevante. A variabilidade entre sujeitos (% de coeficiente de variação) na AUC de Xeljanz® é estimada em aproximadamente 23% e 25% na dose de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente, em pacientes com colite ulcerativa.

Insuficiência Renal

Pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave tiveram AUC 37%, 43% e 123% mais alta, respectivamente, em comparação com pacientes saudáveis (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Em pacientes com doença renal terminal, a contribuição da diálise ao clearance total de Xeljanz® foi relativamente pequena.

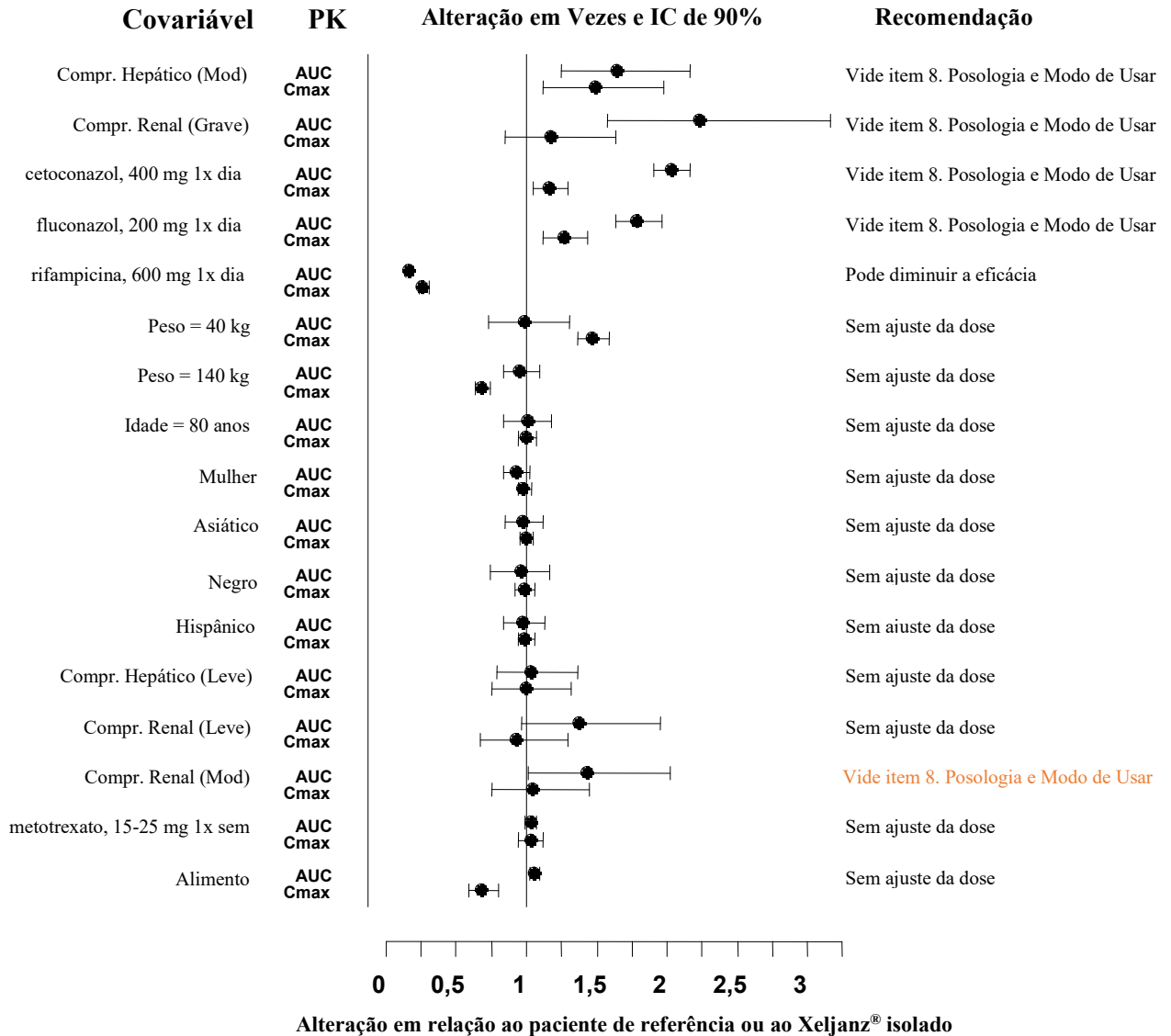
Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve e moderada tiveram AUC 3% e 65% mais alta, respectivamente, em comparação com pacientes saudáveis. Pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

População Pediátrica

A farmacocinética, segurança e eficácia de Xeljanz® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Figura 5: Recomendação de Dosagem Com Base nos Dados de Farmacocinética



Comparações de peso, idade, sexo e raça são baseados em pacientes com artrite reumatoide, com valores de referência de 70 kg, 55 anos, homem e caucasiano, respectivamente.

Nota: grupos de referência para dados de comprometimento renal e hepático são pacientes com função renal ou hepática normal, respectivamente; grupo de referência para estudos de interação medicamentosa e efeito do alimento é administração de Xeljanz[®] isolado; Mod=moderado; Compr=comprometimento.

*Ajuste de dose em populações especiais está descrito no item 8. Posologia e Modo de Usar.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

Em estudos pré-clínicos foram observados efeitos sobre os sistemas imunológicos e hematopoiéticos que foram atribuídos às propriedades farmacológicas (inibição de JAK) de Xeljanz[®]. Efeitos secundários da imunossupressão, tais como infecções bacterianas e virais e linfomas foram observados em doses clinicamente relevantes. Outros dados revelados em doses bem acima das exposições em humanos incluíram efeitos sobre o fígado, pulmão e sistema gastrointestinal.



O linfoma foi observado em 3 de 8 macacos adultos e 0 de 14 macacos jovens que receberam doses de Xeljanz[®] de 5 mg/kg duas vezes ao dia. O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) para linfomas foi de 1 mg/kg duas vezes ao dia. A AUC não ligada a 1 mg/kg duas vezes ao dia foi de 341 ng•h/mL, que é aproximadamente metade da AUC não ligada a 10 mg duas vezes ao dia e similar a AUC não ligada a 5 mg duas vezes ao dia em humanos.

O Xeljanz[®] não é mutagênico ou genotóxico com base nos resultados de uma série de testes *in vitro* e *in vivo* de mutações genéticas e aberrações cromossômicas.

O potencial carcinogênico de Xeljanz[®] foi avaliado em um estudo de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2 e em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos. O Xeljanz[®] não foi carcinogênico em camundongos até uma dose alta de 200 mg/kg/dia (AUC do fármaco não ligado aproximadamente 19 vezes a AUC em humanos na dose de 10 mg duas vezes ao dia). Tumores benignos das células de Leydig foram observados em ratos: tumores benignos de células de Leydig em ratos não estão associados a um risco de tumores das células de Leydig em humanos. Hibernomas (malignidade do tecido adiposo marrom) foram observados em ratas a doses ≥ 30 mg/kg/dia (AUC do fármaco não ligado aproximadamente 41 vezes a AUC em humanos na dose de 10 mg duas vezes ao dia). Timomas benignos foram observados em ratas que receberam administração apenas de doses de 100 reduzidas para 75 mg/kg/dia (AUC do fármaco não ligado aproximadamente 94 vezes a AUC em humanos na dose de 10 mg duas vezes ao dia).

O Xeljanz[®] demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos e possui efeitos em ratos sobre a fertilidade em fêmeas, parto e desenvolvimento peri/pós-natal. O Xeljanz[®] não teve efeitos sobre a fertilidade masculina, motilidade do espermatozoide ou concentração do espermatozoide. O Xeljanz[®] foi secretado no leite de ratas lactantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com:

- Hipersensibilidade ao Xeljanz[®] ou a qualquer componente da formulação do produto;
- Pacientes com tuberculose ativa, infecções graves, como sepse, ou infecções oportunistas (vide item 5. Advertências e Precauções - Infecções Graves);
- Insuficiência hepática grave (vide item 5. Advertências e Precauções - Pacientes com Insuficiência Hepática);
- Pacientes grávidas ou que estejam amamentando (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clinicos e item 5. Advertências e Precauções - Fertilidade, gravidez e lactação).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções Graves

Infecções graves e algumas vezes fatais devido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virais ou outros patógenos oportunistas foram relatadas em pacientes que estavam recebendo agentes imunomoduladores, incluindo DMARDs biológicos e Xeljanz[®]. As infecções graves mais comuns relatadas com Xeljanz[®] incluíram pneumonia, infecção do trato urinário, celulite, herpes zoster, bronquite, choque séptico, diverticulite, gastroenterite, apendicite e sepse. Entre as infecções oportunistas, tuberculose e outras infecções micobacterianas, criptococos, histoplasmose, candidíase esofágica, herpes zoster em múltiplos dermatômeros, infecção por citomegalovírus, infecção por vírus BK e listeriose foram relatadas com Xeljanz[®]. Alguns pacientes apresentaram doença disseminada ao invés de localizada, e pacientes com artrite reumatoide estavam frequentemente tomando agentes imunomoduladores concomitantes, tais como metotrexato ou corticosteroides que, em adição à artrite reumatoide, podem predispor os pacientes a infecções. Outras infecções graves, que não foram relatadas em estudos clínicos, também podem ocorrer (por exemplo: coccidioomicose).

Em um grande estudo de segurança pós-autorização randomizado (PASS) em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observado um aumento dependente da dose em infecções graves em pacientes tratados com Xeljanz[®] em comparação com inibidor de TNF (vide item 3. Características Farmacológicas). Algumas dessas infecções graves resultaram em morte. Infecções oportunistas também foram relatadas no estudo.

Na população com colite ulcerativa, o tratamento com Xeljanz[®] na dose de 10 mg duas vezes ao dia foi associado a um maior risco de infecções graves, em comparação com 5 mg duas vezes ao dia. Além disso, infecções oportunistas por herpes zoster (incluindo meningoencefalite, infecção oftalmológica e infecção cutânea disseminada), foram observadas em pacientes que foram tratados com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia.



Xeljanz[®] não deve ser iniciado em pacientes com uma infecção grave, ativa, incluindo infecções localizadas. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar Xeljanz[®] em pacientes com infecções crônicas ou recorrentes, ou naqueles que foram expostos à tuberculose, ou com uma história de infecção grave ou oportunista, ou residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas; ou têm condições subjacentes que podem predispor-los à infecção.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento com Xeljanz[®]. Xeljanz[®] deve ser interrompido se um paciente desenvolver uma infecção grave, uma infecção oportunista ou sepse. Um paciente que desenvolver uma nova infecção durante o tratamento com Xeljanz[®] deve ser submetido a testes diagnósticos imediatos e completos apropriados para um paciente com comprometimento imunológico; a terapia antimicrobiana apropriada deve ser iniciada e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado.

Como há uma incidência mais alta de infecções na população idosa e diabéticos em geral, deve-se ter cautela ao tratar idosos e pacientes com diabetes (vide item 9. Reações Adversas). Cautela também é recomendada em pacientes com histórico de doença pulmonar crônica já que eles podem estar mais propensos a infecções. Eventos de doença pulmonar intersticial (alguns dos quais tiveram um resultado fatal) foram reportados em pacientes tratados com Xeljanz[®], um inibidor da Janus-kinase (JAK), em testes clínicos e na pós-comercialização, embora a função da inibição de JAK nestes eventos seja desconhecida.

O risco de infecção pode ser maior com altos graus de linfopenia e considerações devem ser dadas às contagens de linfócitos ao se avaliar o risco individual de infecções do paciente. Os critérios de descontinuação e monitoramento para a linfopenia são discutidos no item 8. Posologia e Modo de Usar.

Tuberculose

Os pacientes devem ser avaliados e testados quanto à infecção latente ou ativa antes e por diretrizes aplicáveis durante a administração de Xeljanz[®].

Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicrobiana padrão antes da administração de Xeljanz[®].

A terapia antituberculose também deve ser considerada antes da administração de Xeljanz[®] em pacientes com uma história de tuberculose latente ou ativa, nos quais um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado, e para pacientes com um teste negativo para tuberculose latente mas que possuem fatores de risco para uma infecção por tuberculose. Uma consulta com um profissional da área médica especializado no tratamento de tuberculose é recomendada para auxiliar a decidir se iniciar a terapia antituberculose é apropriado para um determinado paciente.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de tuberculose, incluindo pacientes que apresentaram um teste negativo para infecção por tuberculose latente antes de iniciar a terapia.

Reativação Viral

Foi relatada reativação viral com o tratamento com DMARD e casos de reativação do vírus do herpes (por exemplo, herpes zoster) foram observados em estudos clínicos com Xeljanz[®]. Em um grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observado um aumento nos eventos de herpes zoster em pacientes tratados com Xeljanz[®] em comparação com inibidor de TNF (vide item 3. Características Farmacológicas). Foram relatados casos pós-comercialização de reativação de hepatite B em pacientes tratados com Xeljanz[®]. O impacto de Xeljanz[®] na reativação de hepatite viral crônica é desconhecido. Pacientes que apresentaram um resultado positivo para hepatite B ou C foram excluídos dos estudos clínicos. A triagem para hepatite viral deve ser realizada de acordo com diretrizes clínicas antes de iniciar a terapia com Xeljanz[®].

O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes japoneses e coreanos tratados com Xeljanz[®].



Tromboembolismo venoso

Tromboembolismo venoso (TEV) foi observado em pacientes que tomavam Xeljanz® em ensaios clínicos e relatórios pós-comercialização. Em um grande PASS randomizado, em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, os pacientes foram tratados com 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia, 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia ou um inibidor de TNF. Foi observado um aumento dependente da dose nos eventos de embolia pulmonar (EP) em pacientes tratados com Xeljanz® em comparação com inibidores de TNF (vide item 3. Características Farmacológicas). Muitos desses eventos de EP foram graves e alguns resultaram em morte. Os eventos de EP foram relatados com mais frequência neste estudo em pacientes que tomaram Xeljanz® em relação a outros estudos no programa Xeljanz® (vide item 9. Reações Adversas e item 3. Características Farmacológicas).

Foram observados eventos de trombose venosa profunda (TVP) nos três grupos de tratamento deste estudo (vide item 3. Características Farmacológicas).

Avalie os pacientes quanto a fatores de risco para TEV antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. Use Xeljanz® com cautela em pacientes com 65 anos de idade ou mais e em pacientes nos quais fatores de risco para TEV forem identificados (por exemplo, histórico de trombose). Avalie urgentemente pacientes com sinais e sintomas de TEV. Interrompa o Xeljanz® enquanto avalia a suspeita de TEV, independentemente da dose ou indicação.

O tratamento com Xeljanz®, na dose de 10 mg duas vezes ao dia, não é recomendado em pacientes com artrite reumatoide ou artrite psoriásica.

Em pacientes com colite ulcerativa, Xeljanz® deve ser usado na menor dose efetiva e Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia deve ser usado pelo menor tempo necessário para alcançar/manter a resposta terapêutica.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (incluindo infarto do miocárdio)

Em um grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, os pacientes foram tratados com Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia ou um inibidor de TNF. Principais eventos cardiovasculares adversos (ECAM), incluindo eventos de infarto do miocárdio, foram observados em todos os três grupos de tratamento neste estudo. Um aumento em infartos do miocárdio não fatais foi observado em pacientes tratados com Xeljanz® em comparação com inibidor de TNF (vide item 3. Características Farmacológicas). ECAM, incluindo eventos de infarto do miocárdio, foram mais comuns em pacientes com 65 anos de idade ou mais, em pacientes que eram fumantes ou ex-fumantes de longo prazo e em pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Deve-se ter cuidado no tratamento de pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes ou ex-fumantes de longo prazo e pacientes com outros fatores de risco cardiovascular (por exemplo, histórico de DCVA). Em pacientes com estes fatores de risco, deve ser realizada uma avaliação risco-benefício individualizada antes de ser tomada uma decisão sobre o início ou continuação do tratamento (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Malignidade e Distúrbio Linfoproliferativo (Excluindo CPNM)

Considerar os riscos e os benefícios do tratamento com Xeljanz® antes de iniciar a terapia em pacientes com uma malignidade atual ou um histórico de malignidade que não seja CPNM tratado com êxito ou ao considerar continuar o Xeljanz® em pacientes que desenvolvam uma malignidade. Existe a possibilidade de Xeljanz® afetar as defesas do hospedeiro contra malignidades.

Foi observado um aumento de malignidades em pacientes tratados com tofacitinibe em comparação com o inibidor do TNF num grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos ou mais e com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 2. Resultados de Eficácia). As malignidades, excluindo CPNM, foram mais comuns em pacientes com 65 anos de idade ou mais e em pacientes que eram fumantes atuais ou ex-fumantes de longo prazo. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes ou ex-fumantes de longo prazo e pacientes com outros fatores de risco de malignidade (por exemplo, malignidade atual ou histórico de malignidade). Em pacientes com esses fatores de risco, deve ser realizada uma avaliação individualizada do risco-benefício antes de se tomar uma decisão sobre o início ou continuação do tratamento (vide item 2. Resultados de Eficácia).



Linfomas foram observados em pacientes tratados com Xeljanz® e em pacientes tratados com Xeljanz® em um grande estudo PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas). Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, podem estar em um risco maior (até diversas vezes) de desenvolvimento de linfoma do que a população em geral. O papel de Xeljanz® no desenvolvimento de linfoma é incerto.

Câncer de pulmão foi observado em pacientes tratados com Xeljanz®. Câncer de pulmão também foi observado em pacientes tratados com Xeljanz® em um grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional; foi observado um aumento em pacientes tratados com Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia em comparação com o inibidor de TNF (vide item 3. Características Farmacológicas). Dos 30 cânceres de pulmão relatados no estudo em pacientes tomando Xeljanz®, todos, exceto 2 foram em pacientes que eram fumantes ou ex-fumantes. Pacientes com artrite reumatoide podem estar em maior risco do que a população em geral para o desenvolvimento de câncer de pulmão. O papel de Xeljanz® no desenvolvimento de câncer de pulmão é incerto.

Outras malignidades foram observadas em estudos clínicos e de pós-comercialização, incluindo, mas não limitado a câncer da mama, melanoma, câncer da próstata e câncer do pâncreas.

O papel do tratamento com Xeljanz® sobre o desenvolvimento e o curso de malignidades não é conhecido.

Recomendações para o CPNM são apresentados abaixo.

- **Artrite Reumatoide**

Em estudos clínicos controlados de Fase 3 em pacientes com artrite reumatoide, 26 malignidades (excluindo CPNM) incluindo 5 linfomas foram diagnosticadas em 26 pacientes que estavam recebendo Xeljanz®/Xeljanz® mais DMARD, em comparação com 0 malignidade (excluindo CPNM) em pacientes no grupo de placebo/placebo mais DMARD e 2 em 2 pacientes no grupo do adalimumabe, 1 em 1 paciente no grupo do metotrexato. 3.800 pacientes (3.942 pacientes-ano de observação) foram tratados com Xeljanz® por períodos de até 2 anos enquanto 681 pacientes (203 pacientes-ano de observação) foram tratados com placebo por um máximo de 6 meses e 204 pacientes (179 pacientes-ano de observação) foram tratados com adalimumabe por 12 meses. A taxa de incidência para malignidade e linfoma ajustada pela exposição foi de 0,66 e 0,13 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente nos grupos de Xeljanz®.

Na população de segurança em longo prazo (4.867 pacientes), em estudos com artrite reumatoide, a taxa de malignidades (excluindo CPNM) e linfoma foi de 0,97 e 0,09 evento por 100 pacientes-ano, respectivamente, consistente com a taxa observada no período controlado.

Em um grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, um aumento nas malignidades (excluindo CPNM) foi observado em pacientes tratados com Xeljanz® em comparação com inibidor de TNF (vide item 3. Características Farmacológicas). Malignidades (excluindo CPNM) foram mais comuns em pacientes com 65 anos de idade ou mais e em pacientes que eram fumantes ou ex-fumantes de longo prazo.

- **Artrite psoriásica**

Em 2 ensaios clínicos Fase 3 controlados em pacientes com artrite psoriásica ativa, houve 3 malignidades (excluindo CPNM) em 474 pacientes (298 pacientes-ano de observação) recebendo Xeljanz® mais csDMARD (6 a 12 meses de exposição) em comparação com 0 malignidades em 236 pacientes (52,3 anos-paciente) no grupo placebo mais csDMARD (exposição de 3 meses) e 0 malignidades em 106 pacientes (91 pacientes-ano) no grupo adalimumabe mais csDMARD (exposição de 12 meses). Nenhum linfoma foi relatado. A taxa de incidência ajustada pela exposição para malignidades (excluindo CPNM) foi de 1,95 pacientes com eventos e 0 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano nos grupos de Xeljanz® que receberam 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia, respectivamente.

Na população de segurança composta pelos 2 ensaios clínicos Fase 3 controlados e o estudo de extensão de longo prazo (783 pacientes), a taxa de malignidade (excluindo CPNM) foi de 0,63 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano.



- **Colite ulcerativa**

Nos estudos controlados com placebo de indução e manutenção para colite ulcerativa, não houve malignidade (excluindo CPNM) em qualquer grupo de Xeljanz[®]. Em toda a experiência de tratamento com Xeljanz[®] para colite ulcerativa, foram reportadas malignidades (excluindo CPNM) com uma taxa de incidência global de 0,5 eventos por 100 pacientes-ano.

Câncer de Pele Não Melanoma

CPNM foram reportados em pacientes tratados com Xeljanz[®]. CPNMs também foram relatados em um grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional. Neste estudo, um aumento nos CPNMs gerais, incluindo carcinomas epidermóides cutâneos foi observado em pacientes tratados com Xeljanz[®] em comparação com o inibidor de TNF (vide item 3. Características Farmacológicas). Como há uma maior incidência de CPNM em idosos e em pacientes com história prévia de CPNM, deve-se ter cuidado ao tratar esses tipos de pacientes. Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que tem maior risco para o câncer de pele (vide item 9. Reações Adversas – Tabela 17).

Perfurações Gastrointestinais

Eventos de perfuração gastrointestinal foram relatados em estudos clínicos incluindo um grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas). O papel da inibição da JAK nesses eventos não é conhecido. Os eventos foram primariamente relatados como perfuração de divertículo, peritonite, abscesso abdominal e apendicite. Em estudos clínicos com artrite reumatoide, a taxa de incidência de perfuração gastrointestinal entre todos os estudos (Fase 1, Fase 2, Fase 3 e extensão de longo prazo) para todas as doses de todos os grupos de tratamento foi de 0,11 evento por 100 pacientes-ano com a terapia com Xeljanz[®]. Pacientes com artrite reumatoide que desenvolveram perfuração gastrointestinal estavam tomando anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e/ou corticosteróides. A contribuição relativa dessas medicações concomitantes vs. Xeljanz[®] para o desenvolvimento de perfurações gastrointestinais não é conhecido. A taxa de incidência nos ensaios clínicos de artrite psoriásica (Fase 3 e extensão a longo prazo) foi de 0,13 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano com terapia com Xeljanz[®].

Em estudos de indução controlados por placebo para colite ulcerativa, a perfuração gastrointestinal (todos os casos) ocorreu em 2 (0,2%) pacientes tratados com 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia e em 2 (0,9%) pacientes que receberam placebo. No estudo Fase 3 de manutenção para colite ulcerativa, perfuração gastrointestinal (todos os casos) não foi relatada em pacientes tratados com Xeljanz[®] e foi relatada em 1 paciente tratado com placebo.

Xeljanz[®] deve ser administrado com cautela em pacientes que podem estar em um risco maior de perfuração gastrointestinal (por exemplo, pacientes com uma história de diverticulite). Pacientes que apresentarem nova manifestação de sintomas abdominais devem ser avaliados imediatamente para identificação precoce de perfuração gastrointestinal.

Fraturas

Foram observadas fraturas em pacientes tratados com Xeljanz[®] em estudos clínicos e pós-comercialização.

Em estudos clínicos de Fase 3 controlados em pacientes com AR, durante a exposição de 0 a 3 meses, as taxas de incidência de fraturas para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e placebo foram 2,11, 2,56 e 4,43 pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

Em um grande PASS randomizado em pacientes com AR que tinham 50 anos ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foram observadas fraturas nos grupos de tratamento com inibidores de TNF e Xeljanz[®] (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Deve-se ter cautela em pacientes com fatores de risco conhecidos para fraturas, como pacientes idosos, pacientes do sexo feminino e pacientes em uso de corticosteróides.



Hipersensibilidade

Reações como angioedema e urticária que podem refletir a hipersensibilidade ao medicamento foram observadas em pacientes que receberam Xeljanz®. Alguns eventos foram graves. Muitos desses eventos ocorreram em pacientes com histórico de alergias múltiplas. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, interrompa prontamente o uso de Xeljanz® enquanto avalia a causa ou as causas potenciais da reação.

Parâmetros Laboratoriais

Linfócitos: As contagens de linfócitos <500 células/mm³ foram associadas a uma maior incidência de infecções tratadas e graves. Não é recomendado iniciar o tratamento com Xeljanz® em pacientes com contagem baixa de linfócitos (ou seja, <500 células/mm³). Em pacientes que desenvolvem uma contagem de linfócitos absoluta confirmada <500 células/mm³, o tratamento com Xeljanz® não é recomendado. Os linfócitos devem ser monitorados na visita basal e a cada 3 meses a partir de então. Para modificações recomendadas com base em contagens de linfócitos, consulte o item 8. Posologia e Modo de Usar.

Neutrófilos: O tratamento com Xeljanz® foi associado a um aumento na incidência de neutropenia (<2.000 células/mm³) em comparação com placebo. Não é recomendado iniciar o tratamento com Xeljanz® em pacientes com uma contagem de neutrófilos baixa (ou seja, CAN <1.000 células/mm³). Para pacientes que recebem 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia que desenvolverem CAN persistente de 500-1.000 células/mm³, reduzir a dose de Xeljanz® para 5 mg duas vezes ao dia até que CAN seja >1.000 células/mm³. Para pacientes que recebem Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia que desenvolverem CAN persistente de 500-1.000 células/mm³, interromper a administração de Xeljanz® até que CAN seja >1.000 células/mm³. Em pacientes que desenvolverem uma contagem absoluta confirmada de neutrófilos <500 células por mm³, o tratamento com Xeljanz® não é recomendado. Os neutrófilos devem ser monitorados na visita basal e após 4 a 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses a partir de então (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas).

Hemoglobina: Não é recomendado iniciar o tratamento com Xeljanz® em pacientes com valores baixos de hemoglobina (ou seja, <9 g/dL). O tratamento com Xeljanz® deve ser interrompido em pacientes que desenvolverem níveis de hemoglobina <8 g/dL ou naqueles cujo nível de hemoglobina diminuir >2 g/dL durante o tratamento. A taxa de hemoglobina deve ser monitorada na visita basal e após 4 a 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses a partir de então (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas).

Lipídios: O tratamento com Xeljanz® foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, tais como colesterol total, fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL). Efeitos máximos foram geralmente observados dentro de 6 semanas. Aumentos de colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL também foram relatados em um grande PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas). A avaliação dos parâmetros lipídicos deve ser realizada aproximadamente 4 a 8 semanas após o início da terapia com Xeljanz®. Os pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes clínicas (por exemplo, National Cholesterol Educational Program [Programa Nacional Educacional de Colesterol]) para o controle de hiperlipidemia. Aumentos no colesterol total e LDL associados a Xeljanz® podem ser reduzidos aos níveis pré-tratamento com terapia de estatinas.

Elevação das Enzimas Hepáticas: O tratamento com Xeljanz® foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas comparado ao placebo. A maioria destas anormalidades ocorreu em estudos com base na terapia DMARD (primariamente metotrexato).

A monitorização de rotina de testes hepáticos e pronta investigação das causas da elevação das enzimas são recomendadas para identificar casos potenciais de lesão hepática induzida por drogas. Se houver suspeita de lesão induzida por drogas, a administração de Xeljanz® deve ser interrompida até que o diagnóstico tenha sido excluído.

Vacinações

Não há dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas a pacientes que estão recebendo Xeljanz®. É recomendado que vacinas vivas não sejam administradas concomitantemente com Xeljanz®. Recomenda-se que todos os pacientes tenham todas as imunizações atualizadas de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes de iniciar a terapia com Xeljanz®. O intervalo entre as vacinações com agentes vivos e o início da terapia com o Xeljanz® deve estar de acordo com as diretrizes atuais de vacinação.



referentes aos agentes imunomoduladores. Consistente com essas diretrizes, se a vacina zoster viva for administrada, ela deve ser apenas administrada em pacientes com um histórico conhecido de varicela ou naqueles que são soropositivos ao vírus varicela zoster. A vacinação deve ocorrer pelo menos 2 semanas, mas preferencialmente 4 semanas antes de iniciar agentes imunomodulares, como o Xeljanz®.

Em um estudo clínico controlado, foi avaliada a resposta humoral à vacinação simultânea com vacina influenza e vacina pneumocócica polissacarídea em pacientes com artrite reumatoide que iniciaram Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia ou placebo. Uma porcentagem similar de pacientes alcançou uma resposta humoral satisfatória para a vacina influenza (aumento ≥ 4 vezes em ≥ 2 de 3 antígenos) nos grupos de tratamento com Xeljanz® (57%) e placebo (62%). Uma modesta redução na porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta humoral satisfatória com a vacina pneumocócica polissacarídea (aumento ≥ 2 vezes em ≥ 6 de 12 sorotipos) foi observada em pacientes tratados com Xeljanz® em monoterapia (62%) e metotrexato em monoterapia (62%) quando comparados com placebo (77%), com uma grande redução na taxa de resposta de pacientes recebendo a combinação de Xeljanz® e metotrexato (32%). A significância clínica deste achado não é conhecida.

Um outro estudo de vacina avaliou a resposta humoral à vacinação simultânea com vacina influenza e vacina pneumocócica polissacarídea em pacientes recebendo Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia por uma mediana de aproximadamente 22 meses. Mais de 60% dos pacientes tratados com Xeljanz® (com ou sem metotrexato) tiveram uma resposta satisfatória para vacinas influenza e pneumocócica. Consistente com o estudo controlado, pacientes que receberam Xeljanz® e metotrexato em combinação tiveram uma baixa taxa de resposta para vacina pneumocócica polissacarídea quando comparada com Xeljanz® em monoterapia (66% vs 89%).

Um estudo controlado em pacientes com artrite reumatoide em uso de metotrexato avaliou as respostas humoral e mediada por células para imunização com uma vacina de vírus vivo atenuado (Zostavax) indicada para prevenção da herpes zoster. A imunização ocorreu de 2 a 3 semanas antes do início do tratamento de 12 semanas com Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia ou placebo. Seis semanas após a imunização com a vacina para zoster, os recebedores de Xeljanz® e placebo exibiram respostas humoral e mediada por células similares (média de titulação de anticorpos VZV IgG de 2,11 em Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia e de 1,74 em placebo duas vezes ao dia; aumento $\geq 1,5$ vezes de VZV IgG em 57% dos recebedores de Xeljanz® e em 43% de recebedores de placebo; alteração média em vezes de células-T VZV ELISPOT Spot Forming 1,5 em 5 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia e 1,29 em placebo duas vezes ao dia). Essas respostas foram similares àquelas observadas em voluntários saudáveis com idade igual ou superior a 50 anos.

Neste estudo, um paciente experimentou a disseminação da cepa da vacina do vírus varicela zoster, 16 dias após a vacinação. O paciente sem contato prévio com varicela, conforme evidenciado por nenhum histórico prévio de infecção por varicela e pela ausência de anticorpos anti-varicela na visita basal. O Xeljanz® foi descontinuado e o paciente recuperado após tratamento com doses padrão de medicação antiviral. Testes subsequentes mostraram que este paciente teve respostas robustas para a célula T anti-varicela e respostas dos anticorpos para a vacina aproximadamente 6 semanas após a vacinação, mas não em 2 semanas após a vacinação, conforme esperado para uma infecção primária.

Pacientes com Insuficiência Renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve. Pacientes tratados com Xeljanz® com insuficiência renal grave ou moderada tem altos níveis sanguíneos de tofacitinibe comparado a pacientes tratados com Xeljanz® com função renal normal, portanto, a dose de Xeljanz® deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal grave ou moderada (incluindo, mas não se limitando àqueles com insuficiência renal submetidos a hemodiálise). Para recomendações específicas de ajuste de dose para cada indicação vide item 8. Posologia e Modo de Usar. Em estudos clínicos, Xeljanz® não foi avaliado em pacientes com artrite reumatoide com valores de clearance de creatinina na visita basal (estimados pela equação de Cockcroft-Gault) < 40 mL/min (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com Insuficiência Hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve. Pacientes tratados com Xeljanz® com insuficiência hepática moderada têm níveis sanguíneos de tofacitinibe superiores em comparação a pacientes tratados com Xeljanz® com função hepática normal. Altos níveis de tofacitinibe no sangue podem aumentar o risco de alguma reação adversa, portanto a dose de Xeljanz® deve ser ajustada em pacientes com



insuficiência hepática moderada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Xeljanz[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, o uso de Xeljanz[®] em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Para recomendações específicas de ajuste de dose para cada indicação vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

A segurança e eficácia de Xeljanz[®] não foram avaliadas em pacientes com sorologia positiva para o vírus da Hepatite B ou vírus da Hepatite C.

Combinação com Outras Terapias

- **Artrite reumatoide**

Xeljanz[®] não foi estudado e deve ser evitado em pacientes com artrite reumatoide em combinação com DMARDs biológicos tais como inibidores do TNF, inibidores do receptor de interleucina-1(IL-1), inibidores do receptor de interleucina-6 (IL-6), anticorpos monoclonais anti-CD20 e moduladores seletivos da coestimulação e imunossuppressores potentes tais como azatioprina e ciclosporina devido à possibilidade de imunossupressão aumentada e risco aumentado de infecção.

- **Artrite psoriásica**

Xeljanz[®] não foi estudado e seu uso deve ser evitado em pacientes com artrite psoriásica ativa em combinação com DMARDs biológicos, como inibidores do TNF, inibidores da IL-17 e inibidores da IL-12 / IL-23, e imunossuppressores potentes como azatioprina e ciclosporina devido à possibilidade de aumento da imunossupressão e aumento do risco de infecção.

O uso de Xeljanz[®] em combinação com inibidores de fosfodiesterase 4 não foi estudado em ensaios clínicos com Xeljanz[®].

- **Colite ulcerativa**

Xeljanz[®] não foi estudado e seu uso deve ser evitado em pacientes com colite ulcerativa em combinação com agentes biológicos, como inibidores do TNF e vedolizumabe e/ou potentes imunossuppressores, como azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimo e ciclosporina, devido à possibilidade de aumento da imunossupressão e aumento do risco de infecção.

Uso Pediátrico

Foram realizados estudos apenas em adultos.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não há estudos adequados e bem controlados sobre o uso de Xeljanz[®] em mulheres grávidas. Xeljanz[®] demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos e possui efeitos em ratos sobre a fertilidade feminina, parto e desenvolvimento peri/pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos). Como medida de precaução, o uso de Xeljanz[®] durante a gravidez é contraindicado (vide item 4. Contraindicações).

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva durante o tratamento com Xeljanz[®] e por pelo menos 4 semanas após a última dose.

Xeljanz[®] é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Xeljanz[®] foi excretado no leite de ratas lactantes (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos). Não se sabe se Xeljanz[®] é excretado no leite humano. Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Xeljanz[®].

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de Xeljanz[®] na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, os pacientes que apresentarem fadiga com o uso de Xeljanz[®] devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.



Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Este medicamento contém LACTOSE. Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose ou outros açúcares, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações que afetam o uso de Xeljanz®

Uma vez que o Xeljanz® é metabolizado pela CYP3A4, a interação com fármacos que inibem ou induzem a CYP3A4 é provável. A exposição ao Xeljanz® é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (por exemplo, cetoconazol) ou quando a administração de uma ou mais medicações concomitantes resulta tanto na inibição moderada da CYP3A4 quanto na inibição potente da CYP2C19 (por exemplo, fluconazol) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

A exposição ao Xeljanz® é diminuída quando coadministrado com potentes indutores da CYP (por exemplo, rifampicina). É improvável que inibidores da CYP2C19 isoladamente ou glicoproteína P alterem a farmacocinética de Xeljanz® de forma significativa.

A administração concomitante com metotrexato (15-25 mg de MTX uma vez por semana) não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética de tofacitinibe. A coadministração de cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, com uma dose única de Xeljanz® aumentou a AUC e a $C_{máx}$ em 103% e 16%, respectivamente. A coadministração de fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4 e um forte inibidor da CYP2C19, aumentou a AUC e a $C_{máx}$ de tofacitinibe em 79% e 27%, respectivamente. A coadministração de tacrolimo, um inibidor leve da CYP3A4, aumentou a AUC de tofacitinibe em 21% e diminuiu a $C_{máx}$ de tofacitinibe em 9%. A coadministração de ciclosporina A, um inibidor moderado da CYP3A4, aumentou a AUC de tofacitinibe em 73% e diminuiu a $C_{máx}$ de tofacitinibe em 17%. O uso combinado de Xeljanz® em múltiplas doses com esses potentes imunossupressores não foi estudado em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou colite ulcerativa. A coadministração de rifampicina, uma forte indutora da CYP3A4, diminuiu a AUC e a $C_{máx}$ de tofacitinibe em 84% e 74%, respectivamente (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Potencial de Xeljanz® para influenciar a farmacocinética de outros fármacos

Estudos *in vitro* indicam que o Xeljanz® não inibe ou induz significativamente a atividade das principais CYPs humanas que metabolizam fármacos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4) em concentrações que excedem 80 vezes a $C_{máx}$ em seu estado de equilíbrio total em doses de 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa. Esses resultados *in vitro* foram confirmados por um estudo de interação medicamentosa em humanos que não mostrou quaisquer alterações na farmacocinética de midazolam, um substrato altamente sensível da CYP3A4, quando coadministrado com o Xeljanz®.

Estudos *in vitro* indicam que o Xeljanz® não inibe significativamente a atividade das principais uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UGTs) humanas que metabolizam fármacos, [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, e UGT2B7] em concentrações que excedem 250 vezes a $C_{máx}$ em seu estado de equilíbrio total em doses de 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa.

Dados *in vitro* indicam que o potencial de Xeljanz® em inibir transportadores como a glicoproteína P, polipeptídeo transportador de ânion orgânico, transportadores de ânions ou cátions orgânicos em concentrações terapêuticas também é baixo.

A coadministração de Xeljanz® não teve um efeito sobre a farmacocinética de contraceptivos orais, levonorgestrel e etinilestradiol, em voluntárias saudáveis do sexo feminino.



A coadministração de Xeljanz® com 15-25 mg de metotrexato uma vez por semana diminuiu a AUC e a C_{máx} do metotrexato em 10% e 13%, respectivamente. A extensão da redução na exposição ao metotrexato não justifica modificações na dosagem individualizada de metotrexato.

A coadministração de Xeljanz® não teve um efeito sobre a farmacocinética de metformina, indicando que o Xeljanz® não interfere no transportador catiônico orgânico (OCT2) em voluntários saudáveis.

Nos pacientes com artrite reumatoide e nos pacientes com colite ulcerativa, o clearance oral de Xeljanz® não varia com o tempo, indicando que Xeljanz® não normaliza a atividade da enzima CYP nesses pacientes. Portanto, não se espera que a administração concomitante com Xeljanz® resulte em aumentos clinicamente relevantes no metabolismo de substratos da CYP em pacientes com artrite reumatoide e em pacientes com colite ulcerativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xeljanz® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Xeljanz® 5 mg: comprimido revestido redondo branco, com Pfizer de um lado e JKI 5 do outro.

Xeljanz® 10 mg: comprimido revestido redondo azul, com Pfizer de um lado e JKI 10 do outro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Xeljanz® não foi estudado e seu uso deve ser evitado em combinação com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), inibidores do receptor de interleucina-1 (IL-1), inibidores do receptor de interleucina-6 (IL-6), anticorpos monoclonais anti-CD20, inibidores da IL-17, inibidores da IL-12/IL23, anti-integrinas, moduladores seletivos de coestimulação e imunossuppressores potentes tais como azatioprina, ciclosporina e tacrolimo devido à possibilidade de aumento da imunossupressão e aumento do risco de infecção.

O tratamento com Xeljanz® deve ser interrompido se um paciente desenvolver uma infecção grave até que esta seja controlada.

Método de Administração

Xeljanz® é administrado por via oral com ou sem alimento. Engula os comprimidos de Xeljanz® inteiros e intactos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

- **Artrite reumatoide**

Xeljanz® pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg administrada duas vezes ao dia.

- **Artrite psoriásica**

A dose recomendada de Xeljanz® é de 5 mg administrada duas vezes ao dia, em combinação com DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs).

- **Colite ulcerativa**

A dose recomendada de Xeljanz® para pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave é de 10 mg administrada oralmente duas vezes por dia para indução, por pelo menos 8 semanas e 5 mg administradas duas vezes ao dia para manutenção.

Para pacientes que não alcançam benefício terapêutico adequado até a semana 8, a dose de indução de 10 mg duas vezes ao dia pode ser prolongada por mais 8 semanas (16 semanas no total), seguidas por 5 mg duas vezes ao dia para manutenção.

Descontinuar a terapia de indução para Xeljanz[®] em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico na Semana 16.

Os pacientes que falharam em manter o benefício terapêutico com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia podem se beneficiar de um aumento para 10 mg de Xeljanz[®] administrado duas vezes ao dia.

O uso de 10 mg duas vezes ao dia além da indução, deve ser limitado àqueles com perda de resposta e usado pelo menor tempo, com uma consideração cuidadosa dos benefícios e riscos para o paciente.

Em geral, usar a menor dose efetiva para manter o benefício terapêutico.

Ajustes de dose devido a anormalidades laboratoriais (vide item 5. Advertências e Precauções)

O ajuste da dose ou a interrupção da administração pode ser necessário para o tratamento de anormalidades laboratoriais relacionadas à dose incluindo linfopenia, neutropenia e anemia conforme descrito nas Tabelas 13, 14 e 15 a seguir.

Recomenda-se que Xeljanz[®] não seja iniciado em pacientes com uma contagem de linfócitos menor do que 500 células/mm³.

Tabela 13: Ajustes da Dose para Linfopenia

| Baixa Contagem de Linfócitos (vide item 5. Advertências e Precauções) | |
|--|-----------------------------------|
| Valor Laboratorial (células/mm ³) | Recomendação |
| Contagem de linfócitos ≥500 | Manter a dose |
| Contagem de linfócitos <500 (Confirmado por repetição do exame) | Descontinuar Xeljanz [®] |

Recomenda-se que Xeljanz[®] não seja iniciado em pacientes com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) <1.000 células/mm³.

Tabela 14: Ajustes da Dose para Neutropenia

| Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) baixa (vide item 5. Advertências e Precauções) | |
|--|---|
| Valor Laboratorial (células/mm ³) | Recomendação |
| CAN >1.000 | Manter a dose |
| CAN 500-1.000 | Para reduções persistentes nesta faixa, reduzir a dose ou interromper a dose Xeljanz [®] até que a CAN seja >1.000. Para pacientes recebendo 5 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia, interromper a dose de Xeljanz [®] Quando a CAN for >1.000, reiniciar 5 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia. Para pacientes recebendo 10 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia, reduzir a dose para Xeljanz [®] 5 mg duas vezes ao dia. Quando a CAN for > 1000, aumentar para 10 mg de Xeljanz [®] duas vezes ao dia com base na resposta clínica. |
| CAN <500 (Confirmado por repetição do exame) | Descontinuar Xeljanz [®] |

Recomenda-se que Xeljanz[®] não seja iniciado em pacientes com hemoglobina <9 g/dL.

Tabela 15: Ajustes da Dose para Anemia

| Valor Baixo de Hemoglobina (Hb) (vide item 5. Advertências e Precauções) | |
|---|---|
| Valor Laboratorial (g/dL) | Recomendação |
| redução ≤ 2 g/dL e Hb total $\geq 9,0$ g/dL | Manter a dose |
| redução >2 g/dL ou Hb total $<8,0$ g/dL (Confirmado por repetição do exame) | Interromper a administração de Xeljanz [®] até que os valores de hemoglobina tenham se normalizado |

Populações Especiais

Tabela 16: Ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático

| Pacientes com | Artrite reumatoide ou artrite psoriásica | Colite ulcerativa |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> comprometimento renal moderado ou grave (incluindo, mas não se limitando àqueles pacientes com comprometimento grave submetidos à hemodiálise) (vide item 5. Advertências e Precauções – Pacientes com Insuficiência Renal) comprometimento hepático moderado (vide item 5. Advertências e Precauções – Pacientes com Insuficiência Hepática)* | <p>5 mg uma vez ao dia.</p> <p>Para pacientes submetidos à hemodiálise: no dia do procedimento, a dose deve ser administrada após a sessão. Caso a dose tenha sido administrada antes da hemodiálise, doses suplementares não são recomendadas após a realização desta.</p> | <p>Se a dose indicada for 10 mg duas vezes ao dia, reduzir para 5 mg duas vezes ao dia.</p> <p>Se a dose indicada for 5 mg duas vezes ao dia, reduzir para 5 mg uma vez ao dia.</p> <p>Para pacientes submetidos à hemodiálise: no dia do procedimento, a dose deve ser administrada após a sessão. Caso a dose tenha sido administrada antes da hemodiálise, doses suplementares não são recomendadas após a realização desta.</p> |

* O uso de Xeljanz[®] em pacientes com comprometimento hepático grave não é recomendado.

Pacientes que recebem inibidores do citocromo P450 (CYP3A4) e citocromo 2C19 (CYP2C19)

• Artrite reumatoide

A dose de Xeljanz[®] deve ser reduzida a 5 mg uma vez ao dia em pacientes que recebem inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol).

A dose de Xeljanz[®] deve ser reduzida a 5 mg uma vez ao dia em pacientes que recebem uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C19 (por exemplo, fluconazol).

• Artrite psoriásica

A dose de Xeljanz[®] deve ser reduzida a 5 mg uma vez ao dia em pacientes que recebem inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol).

A dose de Xeljanz[®] deve ser reduzida a 5 mg uma vez ao dia em pacientes que recebem uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C19 (por exemplo, fluconazol).

A eficácia de Xeljanz[®] como monoterapia em pacientes com artrite psoriásica não foi estudada.

• Colite ulcerativa

Em pacientes recebendo inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol) ou recebendo uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C19 (por exemplo, fluconazol), a dose de Xeljanz[®] deve ser reduzida para 5 mg duas vezes ao dia se o paciente estiver tomando 10 mg duas vezes ao dia e a dose de Xeljanz[®] deve ser reduzida para 5 mg uma vez ao dia se estiver tomando 5 mg duas vezes ao dia.



Pacientes que recebem indutores do citocromo P450 (CYP3A4)

A coadministração de Xeljanz® com indutores potentes de CYP (por exemplo, rifampicina) pode resultar em perda ou redução da resposta clínica (vide item 6. Interações Medicamentosas). A coadministração de Xeljanz® com potentes indutores da CYP3A4 não é recomendada.

Pacientes Idosos (≥65 anos)

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Pediátrico

A segurança e eficácia de Xeljanz® em crianças desde neonatos até <18 anos de idade não foram estabelecidas.

Dose Omitida

Caso haja o esquecimento da utilização de Xeljanz® no horário estabelecido, o paciente deve administrá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve-se desconsiderar a dose esquecida e administrar apenas a próxima dose. Neste caso, o paciente não deve receber dose duplicada. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

• Artrite reumatoide

Os dados a seguir incluem 6 estudos duplo-cegos, controlados e multicêntricos de durações variáveis de 6-24 meses (Estudos I-VI, vide item 2. Resultados de Eficácia). Nesses estudos, 3.200 pacientes foram randomizados e tratados com doses de Xeljanz® de 5 mg duas vezes ao dia (616 pacientes) ou 10 mg duas vezes ao dia (642 pacientes) em monoterapia e Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia (973 pacientes) ou 10 mg duas vezes ao dia (969 pacientes) em combinação com DMARDs (incluindo metotrexato).

Todos os pacientes nesses estudos tinham artrite reumatoide moderada a grave. A população do estudo do Xeljanz® tinha uma idade média de 52,1 anos e 83,2% eram do sexo feminino.

A população de segurança de longo prazo inclui todos os pacientes que participaram de um estudo duplo-cego e controlado (incluindo estudos de fase de desenvolvimento anteriores) e então participaram de um dos dois estudos de segurança de longo prazo.

Um total de 6.194 pacientes (Fases 1, 2 e 3, e estudos de extensão de longo prazo) receberam tratamento com qualquer dose de Xeljanz® por uma duração média de 3,13 anos, com 19.405,8 pacientes-ano de exposição acumulada total ao fármaco baseado em mais de 8 anos de exposição contínua ao Xeljanz®.

As informações de segurança também estão incluídas em um grande e randomizado PASS (N=4362), em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (fatores de risco CV definidos como: fumante atual de cigarro, diagnóstico de hipertensão, diabetes mellitus, histórico familiar de doença cardíaca coronariana prematura, histórico de doença arterial coronariana, incluindo um histórico de procedimento de revascularização, revascularização do miocárdio, infarto do miocárdio, parada cardíaca, angina instável, síndrome coronariana aguda e presença de doença extra-articular associada à AR, por exemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por doença crônica, manifestações pulmonares) e estavam com uma dose estável de metotrexato. A maioria (mais de 90%) dos pacientes com tofacitinibe que eram fumantes e ex-fumantes tinha um tempo de tabagismo superior a 10 anos e uma mediana de 35,0 e 39,0 anos de tabagismo, respectivamente.

Os pacientes foram randomizados de modo aberto com Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia, Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia ou um inibidor de TNF (inibidor de TNF era 50 mg de etanercepte uma vez por semana ou 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas) na proporção de 1:1:1. Os desfechos coprimários foram neoplasias adjudicadas (excluindo CPNM) e ECAM adjudicadas; a incidência cumulativa e a avaliação estatística dos desfechos são cegas. O estudo é um estudo baseado em eventos que também exige que pelo menos 1500 pacientes sejam seguidos por três anos. O tratamento em estudo de Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia foi interrompido e os pacientes foram trocados para 5 mg duas vezes ao dia devido a um sinal de EP dependente da dose.



- **Artrite psoriásica**

Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia foram estudados em 2 ensaios clínicos Fase 3 duplo-cegos em pacientes com artrite psoriásica ativa (PsA).

O estudo PsA-I teve uma duração de 12 meses e incluiu 422 pacientes que tiveram uma resposta inadequada a um csDMARD e que não tinham se submetido a tratamento com um DMARD biológico inibidor de TNF (TNFi). O estudo PsA-I incluiu um período de 3 meses controlado por placebo e também incluiu adalimumabe 40 mg por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas por 12 meses. O estudo PsA-II teve uma duração de 6 meses e incluiu 394 pacientes que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos um TNFi aprovado. O estudo PsA-II incluiu um período de 3 meses controlado por placebo. Todos os pacientes nos ensaios clínicos foram obrigados a receber tratamento com uma dose estável de csDMARD [a maioria recebeu metotrexato (78,2%)]. Nos ensaios clínicos Fase 3, os pacientes foram randomizados e tratados com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia (238 pacientes) ou Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia (236 pacientes). A população de estudo randomizada e tratada com Xeljanz[®] (474 pacientes) incluiu 45 (9,5%) pacientes com 65 anos ou mais e 66 (13,9%) pacientes com diabetes no início do estudo.

Foi realizado um ensaio clínico adicional de longo prazo e aberto que incluiu 680 pacientes com artrite psoriásica que originalmente participaram de um dos dois ensaios clínicos controlados duplo-cegos. Os pacientes que participaram deste ensaio clínico aberto foram inicialmente tratados com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia. Começando no Mês 1, o aumento para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia foi permitida a critério do investigador. A redução subsequente da dose para 5 mg duas vezes por dia também foi permitida. Isso limita a interpretação dos dados de segurança a longo prazo em relação à dose.

Dos 783 pacientes (a partir de 10 de maio de 2016) que receberam doses de Xeljanz[®] de 5 mg duas vezes ao dia ou 10 mg duas vezes ao dia em ensaios clínicos de artrite psoriásica, 665 receberam tratamento por 6 meses ou mais, dos quais 437 receberam tratamento por um ano ou mais, dos quais 44 receberam tratamento por um período superior ou igual a 24 meses.

- **Colite ulcerativa**

Os seguintes dados de segurança foram baseados em 4 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo: 2 estudos Fase 3 de indução de desenho idêntico (UC-I e UC-II), um estudo Fase 3 de manutenção (UC-III) e 1 estudo de indução Fase 2 de variação de dose (UC-V). Os pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave foram incluídos nos estudos de indução Fase 2 e Fase 3. Nos estudos de indução, pacientes randomizados receberam tratamento com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia (938 pacientes combinados) ou placebo (282 pacientes combinados) por até 8 semanas. Os pacientes que completaram tanto o estudo UC-I quanto o estudo UC-II e obtiveram a resposta clínica entraram no estudo UC-III. No estudo UC-III, os pacientes foram re-randomizados, de modo que 198 pacientes receberam Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 196 pacientes receberam Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e 198 pacientes receberam placebo por até 52 semanas. O uso concomitante de imunossuppressores ou biológicos foi proibido durante esses estudos. Foram permitidas doses concomitantes estáveis de corticosteroides orais nos estudos de indução, com redução de corticosteroides até a descontinuação obrigatória dentro de 15 semanas após a entrada no estudo de manutenção. Além dos estudos de indução e manutenção, a segurança a longo prazo foi avaliada em um estudo de extensão de longo prazo aberto (estudo UC-IV).

Experiência em Estudos Clínicos

A categoria mais comum de reações adversas graves na artrite reumatoide e na artrite psoriásica foi infecções graves (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em estudos de indução e manutenção, em todos os grupos de tratamento, as categorias mais comuns de reações adversas graves na colite ulcerativa foram distúrbios gastrointestinais e infecções.

- **Artrite reumatoide**

Em artrite reumatoide, as reações adversas mais comumente relatadas durante os três primeiros meses em estudos clínicos controlados (que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com Xeljanz[®] em monoterapia ou em combinação com DMARDs) foram cefaleia, infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, hipertensão, náusea e diarreia.



A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento devido a qualquer reação adversa durante os três primeiros meses de estudos duplo-cegos, controlados por placebo ou por metotrexato foi de 3,8% para pacientes que tomaram Xeljanz® e de 3,2% para pacientes tratados com placebo. As infecções mais comuns que resultaram na descontinuação da terapia foram herpes zoster e pneumonia.

- **Artrite psoriásica**

Na artrite psoriásica ativa, as reações adversas mais frequentemente reportadas durante as primeiras 12 semanas em ensaios clínicos controlados com placebo (ocorrendo em $\geq 2\%$ dos doentes tratados com Xeljanz® e pelo menos 1% superiores à taxa observada em pacientes utilizando placebo) foram bronquite, diarreia, dispepsia, fadiga, dor de cabeça, nasofaringite, faringite.

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a qualquer reação adversa durante as primeiras 12 semanas dos estudos duplo-cegos controlados com placebo foi de 3,2% para pacientes tratados com Xeljanz® e 2,5% para pacientes tratados com placebo. A infecção mais comum resultante da descontinuação da terapia foi a sinusite.

Em geral, o perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica ativa tratados com Xeljanz® foi consistente com o perfil de segurança em pacientes com artrite reumatoide.

- **Colite ulcerativa**

As reações adversas que ocorreram em pelo menos 2% dos pacientes que receberam 10 mg de Xeljanz® duas vezes ao dia e pelo menos 1% maiores que as observadas em pacientes que receberam placebo nos estudos de indução (estudo UC-I, estudo UC-II e estudo UC-V) foram aumento da creatina fosfoquinase no sangue, nasofaringite, pirexia e dor de cabeça.

Em estudos de indução e manutenção, em todos os grupos de tratamento, as categorias mais comuns de reações adversas graves foram distúrbios gastrointestinais e infecções, e a reação adversa grave mais comum foi a piora da colite ulcerativa.

Nos estudos clínicos controlados para colite ulcerativa, um caso de câncer de mama foi relatado em um paciente tratado com placebo e nenhum caso de câncer sólido ou linfoma foi observado em pacientes tratados com Xeljanz®. Também foram observadas malignidades no estudo de extensão de longo prazo em pacientes com colite ulcerativa tratados com Xeljanz®, incluindo cânceres sólidos e linfoma.

Nos estudos de indução e manutenção, o motivo mais frequente para a descontinuação do estudo foi a piora da colite ulcerativa. Excluindo descontinuações devido à piora da colite ulcerativa, a proporção de pacientes que descontinuaram devido a reações adversas foi inferior a 5% em qualquer dos grupos de tratamento com Xeljanz® ou placebo nesses estudos.

Em geral, o perfil de segurança observado em pacientes com colite ulcerativa tratados com Xeljanz® foi consistente com o perfil de segurança de Xeljanz® em todas as indicações.

As reações adversas ao medicamento listadas na Tabela 17 são de estudos clínicos em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa, e são apresentadas por classe de órgão de sistema (SOC) e categorias de frequência, definida usando a convenção a seguir: comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de seriedade decrescente.

Tabela 17: Reações Adversas

| Sistema de Classe de Órgãos | Comum ≥1/100 a <1/10 | Incomum ≥1/1.000 a <1/100 | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muito rara <1/10.000 | Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) |
|--|--|--|--|---|--|
| Infecções e infestações | Pneumonia Influenza Herpes zoster Infecção do trato urinário Sinusite Bronquite Nasofaringite Faringite | Tuberculose Diverticulite Pielonefrite Celulite Herpes simples Gastroenterite viral Infecção viral | Sepse Urosepse Tuberculose disseminada Fasceíte necrotizante Bacteremia Bacteremia estafilocócica Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonia pneumocócica Pneumonia bacteriana Encefalite Infecção micobacteriana atípica Infecção por citomegalovírus Artrite bacteriana | Tuberculose do sistema nervoso central Meningite criptocócica Infecção pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> | |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos) | | Câncer de pulmão Câncer de pele não melanoma | Linfoma | | |
| Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo | Anemia | Leucopenia Linfopenia Neutropenia | | | |
| Distúrbios do sistema imunológico | | | | | Hipersensibilidade* Angioedema* Urticária* |
| Distúrbios do metabolismo e nutrição | | Dislipidemia Hiperlipidemia Desidratação | | | |
| Distúrbios psiquiátricos | | Insônia | | | |
| Distúrbios do sistema nervoso | Cefaleia | Parestesia | | | |
| Distúrbios cardíacos | | Infarto do miocárdio | | | |
| Distúrbios vasculares | Hipertensão | Tromboembolismo venoso** | | | |

| Sistema de Classe de Órgãos | Comum ≥1/100 a <1/10 | Incomum ≥1/1.000 a <1/100 | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muito rara <1/10.000 | Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) |
|---|---|---|---------------------------------|-------------------------|--|
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | Tosse | Dispneia Congestão sinusal | | | |
| Distúrbios Gastrointestinais | Dor abdominal Vômitos Diarreia Náusea Gastrite Dispepsia | | | | |
| Distúrbios Hepatobiliares | | Esteatose hepática Aumento de enzimas hepáticas Aumento de transaminases Teste de função hepática anormal Aumento de gama glutamiltransferase | | | |
| Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo | Rash Acne ^a | Eritema Prurido | | | |
| Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo | Artralgia | Dor musculoesquelética Inchaço articular Tendinite | | | |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | Pirexia Edema periférico Fadiga | | | | |
| Exames laboratoriais | Aumento de creatina fosfoquinase sanguínea | Aumento de creatinina sanguínea Aumento de colesterol sanguíneo Aumento de lipoproteína de baixa densidade Aumento de peso | | | |

| Sistema de Classe de Órgãos | Comum ≥1/100 a <1/10 | Incomum ≥1/1.000 a <1/100 | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000 | Muito rara <1/10.000 | Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) |
|---|----------------------------|--|---------------------------------|-------------------------|--|
| Lesão, intoxicação e complicações do procedimento | | Distensão do ligamento Distensão muscular | | | |

* Dados de relatos espontâneos.

** O tromboembolismo venoso inclui embolia pulmonar, trombose venosa profunda e trombose venosa retiniana.

a. Reações adversas ao medicamento identificadas pós-comercialização.

Infecções Gerais

- Artrite reumatoide**

Nos estudos clínicos controlados Fase 3 de 6 e 24 meses, as taxas de infecções no grupo de monoterapia com 5 mg duas vezes ao dia (total de 616 pacientes) e 10 mg duas vezes ao dia (total de 642 pacientes) de Xeljanz[®] foi de 16,2%, (100 pacientes), e de 17,9% (115 pacientes), respectivamente, em comparação com 18,9% (23 pacientes) no grupo de placebo (total de 122 pacientes). Nos estudos de 6 meses, 12 meses, ou 24 meses de duração com DMARDs de base, as taxas de infecções no grupo de 5 mg duas vezes ao dia (total 973 pacientes) e 10 mg duas vezes ao dia (total de 969 pacientes) de Xeljanz[®] mais DMARD foram de 21,3% (total 207 pacientes) e 21,8% (211 pacientes), respectivamente, em comparação com 18,4% (103 pacientes) no grupo de placebo mais DMARD (559 pacientes).

As infecções mais comumente relatadas foram infecções do trato respiratório superior e nasofaringite (3,7% e 3,2%, respectivamente).

A taxa geral de infecções com Xeljanz[®] na população de segurança em longo prazo em todas as exposições (total de 4.867 pacientes) foi de 46,1 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano (43,8 e 47,2 pacientes com eventos para 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente). Para pacientes (total 1.750) em monoterapia, as taxas foram de 48,9 e 41,9 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano para 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Para pacientes (total 3.117) com DMARDs de base, as taxas foram de 41,0 e 50,3 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano para 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente.

Infecções também foram relatadas em um PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas).

- Artrite psoriásica**

Nos estudos controlados Fase 3 de até 6 meses e até 12 meses, a frequência de infecções nos grupos Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia (238 pacientes) e 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia (236 pacientes) foi de 37,8% e 44,5% respectivamente. A frequência de infecções no período de 3 meses controlado com placebo foi de 23,5% para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia (238 pacientes), 28,8% para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia (236 pacientes) e 15,7% no grupo do placebo (236 pacientes).

As infecções mais comumente relatadas no período de 3 meses controlado com placebo foram nasofaringite (5,9% e 5,5% nos grupos de dose de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente) e infecções do trato respiratório superior (5,0% e 4,7% nos grupos de dose de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente).

A partir de maio de 2016, a taxa global de infecções com Xeljanz[®] na população de segurança a longo prazo para doses combinadas foi de 63,5 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano.

- Colite ulcerativa**

Nos estudos randomizados de indução Fase 2/3 de 8 semanas, as proporções de pacientes com infecções foram de 21,1% para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, em comparação com 15,2% para placebo. No estudo Fase 3



randomizado de manutenção de 52 semanas, a proporção de pacientes com infecções foi de 35,9% para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, 39,8% para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e 24,2% para placebo. Em toda a experiência de tratamento com Xeljanz[®] no programa de colite ulcerativa, a taxa de incidência global de infecção foi de 65,7 eventos por 100 pacientes-ano (envolvendo 47,9% dos pacientes). A infecção mais comum foi a nasofaringite, ocorrendo em 16,8% dos pacientes.

Infecções Graves

- **Artrite reumatoide**

Nos estudos clínicos controlados de 6 meses e 24 meses, a taxa de infecções graves no grupo de monoterapia com 5 mg duas vezes ao dia de Xeljanz[®] foi de 1,7 paciente com eventos por 100 pacientes-ano. No grupo de monoterapia com de Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, a taxa foi de 1,6 paciente com eventos por 100 pacientes-ano, a taxa foi de 0 evento por 100 pacientes-ano para o grupo de placebo e a taxa de 1,9 paciente com eventos por 100 pacientes-ano para o grupo de metotrexato.

Nos estudos de 6, 12 ou 24 meses de duração, as taxas de infecções graves nos grupos de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia mais DMARD foram de 3,6 e 3,4 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente, em comparação com 1,7 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano no grupo placebo mais DMARD.

Na segurança de longo prazo, toda a população de exposição composta por ensaios clínicos de fase 2 e fase 3 e estudos de extensão de longo prazo, as taxas gerais de infecções graves foram de 2,4 e 3,0 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano de Xeljanz[®] 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente. As infecções graves mais comuns relatadas com Xeljanz[®] incluíram pneumonia, herpes zoster, infecção do trato urinário, celulite, gastroenterite e diverticulite. Casos de infecções oportunistas foram relatados (vide item 5. Advertências e Precauções).

Dos 4.271 pacientes que foram incluídos nos Estudos I a VI, um total de 608 pacientes com artrite reumatoide tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 85 pacientes com 75 anos ou mais. A frequência de infecção grave entre pacientes tratados com Xeljanz[®] com 65 anos de idade ou mais foi mais alta do que aqueles com menos de 65 anos de idade. Como há uma incidência maior de infecções na população idosa em geral, deve-se ter cautela ao tratar idosos.

Infecções graves também foram relatadas em um PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas).

- **Artrite psoriásica**

Nos estudos Fase 3 de 6 e 12 meses, a taxa de infecções graves no grupo Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia foi de 1,30 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano. No grupo Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia, a taxa foi de 2,0 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano.

Na população de segurança a longo prazo, a taxa global de infecções graves foi de 1,4 pacientes com eventos por 100 pacientes-ano para pacientes tratados com Xeljanz[®]. A infecção grave mais comum relatada com Xeljanz[®] foi a pneumonia.

- **Colite ulcerativa**

Nos estudos randomizados de 8 semanas Fase 2/3 de indução, a proporção de pacientes com infecções graves em pacientes tratados com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia foi de 0,9% (8 pacientes) em comparação com 0,0% em pacientes tratados com placebo. No estudo randomizado de 52 semanas Fase 3 de manutenção, as taxas de incidência de infecções graves em pacientes tratados com Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia (1,35 eventos por 100 pacientes-ano) e em pacientes tratados com Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia (0,64 eventos por 100 pacientes-ano) não foram maiores do que as do placebo (1,94 eventos por 100 pacientes-ano). A taxa de incidência de infecções graves em toda a experiência de tratamento com Xeljanz[®] em pacientes com colite ulcerativa foi de 2,05 eventos por 100 pacientes-ano. Não houve agrupamento aparente em tipos específicos de infecções graves.



Reativação viral

Em estudos clínicos com Xeljanz[®], pacientes japoneses e coreanos parecem ter uma maior taxa de herpes zoster do que a observada em outras populações. Eventos de herpes zoster foram relatados em um PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas).

Tromboembolismo venoso

- **Artrite reumatoide**

Eventos de EP e TVP foram relatados em um PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas).

Estudos de artrite reumatoide concluídos

No período do placebo de 4 a 12 semanas nos estudos controlados randomizados de 4 semanas a 24 meses de duração, as RIs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e placebo para EP foram 0,00 (0,00, 0,57), 0,00 (0,00, 0,77) e 0,40 (0,01, 2,22) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,00 (0,00, 0,57), 0,21 (0,01, 1,16) e 0,40 (0,01, 2,22) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

No período randomizado completo de estudos controlados de 4 semanas a 24 meses de duração, as RIs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia para EP foram 0,12 (0,02, 0,34) e 0,15 (0,03, 0,44) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,15 (0,04, 0,40) e 0,10 (0,01, 0,36) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

Na população de segurança de longo prazo que inclui exposição durante estudos controlados randomizados concluídos e estudos de extensão a longo prazo abertos, as RIs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia para EP foram 0,12 (0,06, 0,22) e 0,13 (0,08, 0,21) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,17 (0,09, 0,27) e 0,15 (0,09, 0,22) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

- **Artrite psoriásica**

No período do placebo de 3 meses de estudos controlados randomizados concluídos de 6 a 12 meses de duração, as RIs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia, Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e placebo para EP foram 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) e 0,00 (0,00, 6,87) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) e 0,00 (0,00, 6,87) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

No período randomizado completo de estudos controlados concluídos de 6 a 12 meses, os IRs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia para PE foram 0,00 (0,00, 1,83) e 0,00 (0,00, 1,87) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,00 (0,00, 1,83) e 0,51 (0,01, 2,83) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

Na população de segurança de longo prazo que inclui exposição durante estudos controlados randomizados concluídos e estudo aberto, de extensão de longo prazo em andamento, as RIs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia para EP foram 0,11 (0,00, 0,60) e 0,00 (0,00, 0,58) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,00 (0,00, 0,40) e 0,16 (0,00, 0,87) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

- **Colite Ulcerativa**

Nos estudos de indução randomizados, controlados por placebo, concluídos, com duração de 8 semanas, a RI (IC de 95%) para Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia e o placebo para EP foram 0,00 (0,00, 2,22) e 1,98 (0,05, 11,04) pacientes com eventos por 100 PYs; a RI (IC de 95%) para TVP foram 0,00 (0,00, 2,22) e 1,99 (0,05, 11,07) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

No estudo de manutenção randomizado concluído, com 52 semanas de duração, as RIs (IC de 95%) para Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia para EP foram 0,00 (0,00, 2,48) e 0,00



(0,00, 2,35) pacientes com eventos por 100 PYs respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,00 (0,00, 2,48) e 0,00 (0,00, 2,35) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente.

Na população de segurança de longo prazo que inclui exposição durante estudos controlados randomizados concluídos e estudo aberto, de extensão a longo prazo em andamento, as RIs (IC de 95%) para Xeljanz® 5 mg duas vezes ao dia e Xeljanz® 10 mg duas vezes ao dia para EP foram 0,00 (0,00, 0,54) e 0,20 (0,05, 0,52) pacientes com eventos por 100 PYs, respectivamente; as RIs (IC de 95%) para TVP foram 0,00 (0,00, 0,54) e 0,05 (0,00, 0,28) pacientes com eventos por 100 PYs respectivamente.

Estudo Clínico em Pacientes com Artrite Reumatoide não tratados previamente com metotrexato

O estudo VI foi um ensaio clínico ativo-controlado em pacientes com artrite reumatoide (AR) não tratados previamente com metotrexato (vide item 2. Resultados de Eficácia). A experiência de segurança nestes pacientes foi consistente com os estudos I-V.

Exames Laboratoriais

Nos ensaios clínicos em artrite psoriásica e colite ulcerativa, alterações em linfócitos, neutrófilos e lipídios observados com o tratamento com Xeljanz® foram semelhantes às alterações observadas em ensaios clínicos em artrite reumatoide.

Nos ensaios clínicos em artrite psoriásica e colite ulcerativa, as alterações nos testes de enzimas hepáticas observadas com o tratamento com Xeljanz® foram semelhantes às alterações observadas em ensaios clínicos em artrite reumatoide onde os pacientes receberam DMARDs de base.

- **Artrite reumatoide**

Linfócitos

Nos estudos clínicos controlados em artrite reumatoide, reduções confirmadas em contagens de linfócitos abaixo de 500 células/mm³ ocorreram em 0,23% dos pacientes para as doses combinadas de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia.

Na população de segurança em longo prazo com artrite reumatoide, reduções confirmadas em contagens de linfócitos abaixo de 500 células/mm³ ocorreram em 1,3% dos pacientes para as doses combinadas de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia.

Contagens de linfócitos confirmadas <500 células/mm³ foram associadas a uma maior incidência de infecções tratadas e graves (vide item 5. Advertências e Precauções).

Neutrófilos

Nos estudos clínicos controlados com artrite reumatoide, reduções confirmadas na CAN abaixo de 1.000 células/mm³ ocorreram em 0,08% dos pacientes para as doses combinadas de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia. Não houve reduções confirmadas na CAN abaixo de 500 células/mm³ observadas em qualquer grupo de tratamento. Não houve relação clara entre neutropenia e a ocorrência de infecções graves.

Na população de segurança em longo prazo, o padrão e incidência de reduções confirmadas na CAN permaneceram consistentes com o que foi observado nos estudos clínicos controlados (vide item 5. Advertências e Precauções).

Testes de Enzimas Hepáticas

- **Artrite reumatoide**

Aumentos confirmados em enzimas hepáticas >3 vezes o limite superior do normal (3x LSN) não foram comumente observados. Em pacientes que apresentaram elevação de enzimas hepáticas, a modificação do regime de tratamento, tal como a redução na dose da DMARD concomitante, interrupção de Xeljanz® ou redução na dose de Xeljanz®, resultaram na diminuição ou normalização das enzimas hepáticas.

Na porção controlada do estudo de monoterapia Fase 3 (0-3 meses), (Estudo I, vide item 2. Resultados de Eficácia) elevações da alanina aminotransferase >3x LSN foram observadas em 1,65%, 0,41% e 0% dos pacientes que receberam placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz®, respectivamente. Neste estudo,



elevações da aspartato aminotransferase >3x LSN foram observadas em 1,65%, 0,41% e 0% dos pacientes que receberam placebo, 5 mg, e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz[®], respectivamente.

Na Fase 3 do estudo de monoterapia (0-24 meses) (Estudo VI, vide item 2. Resultados de Eficácia), elevações da alanina aminotransferase >3x LSN foram observadas em 7,1%, 3,0% e 3,0% dos pacientes que receberam metotrexato, 5 mg e 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, respectivamente. Neste estudo, elevações da aspartato aminotransferase >3x LSN foram observadas em 3,3%, 1,6% e 1,5% dos pacientes que receberam metotrexato, 5 mg, e 10 mg de Xeljanz[®] duas vezes ao dia, respectivamente.

Na porção controlada dos estudos Fase 3 com DMARDs de base (0-3 meses) (Estudos II-V, vide item 2. Resultados de Eficácia), elevações da alanina aminotransferase >3x LSN foram observadas em 0,9%, 1,24% e 1,14% dos pacientes que receberam placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz[®], respectivamente. Nesses estudos, elevações da aspartato aminotransferase >3x LSN foram observadas em 0,72%, 0,50% e 0,31% dos pacientes que receberam placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz[®], respectivamente.

Elevações de alanina aminotransferase e de aspartato aminotransferase foram relatados em um PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas).

Lipídios

Elevações nos parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides) foram avaliadas pela primeira vez em um mês após o início de Xeljanz[®] nos estudos clínicos duplo-cegos controlados na artrite reumatoide. Foram observados aumentos neste intervalo de tempo e permaneceram estáveis deste ponto em diante.

- **Artrite reumatoide**

Alterações nos parâmetros lipídicos desde a visita basal até o final do estudo (6-24 meses) nos estudos clínicos controlados com artrite reumatoide estão resumidas a seguir:

- Média de LDL-colesterol aumentada em 15% no braço de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e 20% no braço de Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no Mês 12, e aumentada em 16% no braço de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e 19% no braço de Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no Mês 24.
- Média de HDL-colesterol aumentada em 17% no braço de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e 18% no braço de Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no Mês 12, e aumentada em 19% no braço de Xeljanz[®] 5 mg duas vezes ao dia e 20% no braço de Xeljanz[®] 10 mg duas vezes ao dia no Mês 24.

Elevações de colesterol LDL e colesterol HDL foram relatados em um PASS randomizado em pacientes com AR com 50 anos de idade ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (vide item 3. Características Farmacológicas).

Na retirada do tratamento com Xeljanz[®], os níveis de lipídios retornam ao basal.

Em artrite reumatoide a média das razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e as razões apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 permaneceram essencialmente inalteradas em pacientes tratados com Xeljanz[®].

Em um estudo clínico controlado, as elevações no colesterol LDL e ApoB diminuíram para os níveis pré-tratamento em resposta à terapia com estatinas.

Na população de segurança em longo prazo, a elevação nos parâmetros lipídicos permaneceu consistente com o que foi observado nos estudos clínicos controlados.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.



10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdose de Xeljanz[®]. Não há um antídoto específico para superdose com Xeljanz[®]. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Em caso de uma superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado quanto a sinais e sintomas de reações adversas. Pacientes que desenvolverem reações adversas devem receber tratamento apropriado.

Dados de farmacocinética até uma dose única de 100 mg, inclusive, em voluntários saudáveis indicam que é esperado que mais de 95% da dose administrada sejam eliminados dentro de 24 horas.

Em um estudo com pacientes com doença renal terminal (DRT) submetidos à hemodiálise, as concentrações plasmáticas de tofacitinibe diminuíram mais rapidamente durante o período de hemodiálise e a eficiência do dialisador, calculada como depuração do dialisador/fluxo sanguíneo que entrava no dialisador, foi elevada [média (DP) = 0,73 (0,15)]. No entanto, devido à significativa depuração não renal do tofacitinibe, a fração de eliminação total ocorrida por hemodiálise foi pequena e, portanto, limita o valor da hemodiálise para o tratamento da superdose com Xeljanz[®].

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0465

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg
Freiburg, Alemanha

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

XELCOR_62

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/10/2023 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 11/10/2023 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 16/08/2023 | 0862353238 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 16/08/2023 | 0862353238 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 18/01/2023 | 0052497232 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 18/01/2023 | 0052497232 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 08/12/2022 | 5028451222 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 08/12/2022 | 5028451222 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> III - DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 25/10/2022 | 4863857225 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 25/10/2022 | 4863857225 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 25/03/2022 | 1374332224 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 25/03/2022 | 1374332224 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? INDICAÇÕES REAÇÕES ADVERSAS | VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 07/12/2021 | 4850715214 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 07/12/2021 | 4850715214 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|---|--------|---|
| 17/09/2021 | 3679556217 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 17/09/2021 | 3679556217 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 22/07/2021 | 2870672217 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 22/07/2021 | 2870672217 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 30/06/2021 | 2540582214 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 30/06/2021 | 2540582214 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 28/05/2021 | 2061447211 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 28/05/2021 | 2061447211 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |
| 27/05/2021 | 2048927217 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 30/11/2016 | 1137058181 | RDC 73/2016 – NOVO – INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO | 26/10/2020 | <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • COMPOSIÇÃO • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|---|--------|----------------------------------|
| | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS | | |
| 25/11/2020 | 4162383205 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 25/11/2020 | 4162383205 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 20/03/2020 | 0844623207 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/03/2020 | 0844623207 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 16/12/2019 | 3474091191 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/07/2019 | 0780626194 | MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial) | 16/09/2019 | <ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 02/10/2019 | 2312124196 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/10/2019 | 2312124196 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | <ul style="list-style-type: none"> • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 16/05/2019 | 0436701194 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/11/2018 | 1135845189 | RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica | 18/03/2019 | <ul style="list-style-type: none"> • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 18/02/2019 | 0150159193 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/02/2019 | 0150159193 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/02/2019 | <ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS | VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|--|--------|----------------------------------|
| 27/11/2018 | 1116778185 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/04/2018 | 0262358187 | RDC 73/2016 – NOVO – INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA | 29/10/2018 | <ul style="list-style-type: none"> • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVE SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 13/11/2018 | 1083386182 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/11/2018 | 1083386182 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/11/2018 | <ul style="list-style-type: none"> • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 01/10/2018 | 0951453188 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/10/2018 | 0951453188 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/10/2018 | <ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 17/04/2018 | 0297512182 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/08/2016 | 2151402160 | MEDICAMENTO NOVO – Ampliação do Prazo de Validade | 19/03/2018 | <ul style="list-style-type: none"> • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO | VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 22/02/2017 | 0139375188 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/02/2017 | 0139375188 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/02/2017 | <ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 04/08/2017 | 1625646178 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/08/2017 | 1625646178 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/08/2017 | <ul style="list-style-type: none"> • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS | VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 19/05/2017 | 0935079179 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/05/2017 | 0935079179 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/05/2017 | <ul style="list-style-type: none"> • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|--|--------|----------------------------------|
| 20/02/2017 | 0281518174 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/02/2017 | 0281518174 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/02/2017 | <ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 14/10/2016 | 2388107161 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/10/2016 | 2388107161 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/10/2016 | <ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 15/04/2016 | 1559637161 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/02/2016 | 1249762162 | Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil | 04/04/2016 | <ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 11/03/2016 | 1350982169 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/03/2016 | 1350982169 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/03/2016 | <ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 11/06/2015 | 0515705156 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/06/2015 | 0515705156 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/06/2015 | <ul style="list-style-type: none"> • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |
| 07/01/2015 | 0011812155 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/01/2015 | 0011812155 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/01/2015 | <ul style="list-style-type: none"> • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |



| | | | | | | | | | |
|------------|------------|---|------------|------------|---|------------|---|--------|----------------------------------|
| | | | | | | | MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • Interações Medicamentosas • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS | | |
| 18/12/2014 | 1137778140 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/12/2014 | 1137778140 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/12/2018 | • BULA INICIAL | VP/VPS | 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 |