

**Xeljanz**

**Laboratórios Pfizer Ltda.**

**comprimidos revestidos**

**5 mg**



**XELJANZ™**  
**citrato de tofacitinibe**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome comercial:** Xeljanz™

**Nome genérico:** citrato de tofacitinibe

**APRESENTAÇÃO**

Xeljanz™ 5 mg em frasco contendo 60 comprimidos revestidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

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).



## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Xeljanz<sup>TM</sup> (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).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Eficácia Clínica

A eficácia e segurança de citrato de tofacitinibe foram avaliadas em seis estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e multicêntricos 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). O citrato de tofacitinibe, 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 ausência de tolerância 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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 avançados de forma cega a um segundo tratamento pré-determinado de 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia. No final do Mês 6, todos os pacientes com placebo foram avançados 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 no qual 717 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta inadequada ao MTX. Os pacientes receberam 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe 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 avançados como 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 citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia ou placebo adicionado 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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia ou dose titulada de 10 mg a 20 mg semanal de metotrexato por mais de 8 semanas. Os objetivos primários foram alteração média desde a visita basal no escore total de Sharp modificado por van der Heijde (mTSS) no Mês 6 e a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR70 no Mês 6.

### Resposta Clínica

As porcentagens de pacientes tratados com citrato de tofacitinibe que atingiram respostas ACR20, ACR50 e ACR70 nos Estudos I, IV e V são demonstradas na Tabela 1. Em todos os estudos, pacientes tratados com 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe 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.

Nos Estudos I, II e V, a melhora na taxa de resposta ACR20 em relação ao placebo foi observada dentro de 2 semanas. Nos Estudos II, III e IV, taxas de respostas ACR foram mantidas até 12 meses em pacientes tratados com citrato de tofacitinibe. As respostas ACR foram mantidas por 3 anos nos estudos de extensão abertos em andamento.

Durante as porções controladas de 3 meses (estudos I e V) e de 6 meses (estudos II, III e IV) dos estudos, pacientes tratados com citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 dados 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 citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia, 10 mg de citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia e 10 mg de citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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.

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 citrato de tofacitinibe, 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 citrato de tofacitinibe (6–9% e 13-16%, respectivamente) em comparação com 1–3% de pacientes com placebo em 6 Meses. No Estudo III, porcentagens semelhantes de pacientes que atingiram DAS28-4(VHS) <2,6 foram observadas para adalimumabe e 5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia no Mês 6 ou 10 mg duas vezes ao dia no mês 6.

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**

	Percentual de Pacientes								
	Monoterapia em pacientes com resposta inadequada aos DMARDs Biológicos ou Não Biológicos			Pacientes com resposta inadequada ao MTX			Pacientes com resposta inadequada aos Inibidores de TNF		
	Estudo I			Estudo IV			Estudo V		
Taxa de Resposta	Placebo	5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia	10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia	Placebo + MTX	5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX	10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX	Placebo	5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX	10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX
	N=120	N=241	N=242	N=154	N=309	N=309	N=131	N=132	N=133
ACR20									
Mês 3	27%	60%	66%	27%	56%	66%	24%	42%	48%
Mês 6	NA	69%	71%	25%	51%	62%	NA	52%	55%
Mês 12	NA	NA	NA	NA	49%	57%	NA	NA	NA
ACR50									
Mês 3	13%	31%	37%	8%	29%	36%	8%	27%	28%
Mês 6	NA	42%	47%	8%	32%	44%	NA	37%	30%
Mês 12	NA	NA	NA	NA	33%	41%	NA	NA	NA
ACR70									
Mês 3	6%	15%	20%	3%	11%	17%	2%	14%	11%
Mês 6	NA	22%	29%	1%	15 %	22%	NA	16%	16%
Mês 12	NA	NA	NA	NA	19%	28%	NA	NA	NA

PBO: Placebo, MTX: metotrexato, TNF: Fator de Necrose Tumoral, NA: Não Avaliado

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

**Tabela 2: Componentes da Resposta ACR em 3 Meses**

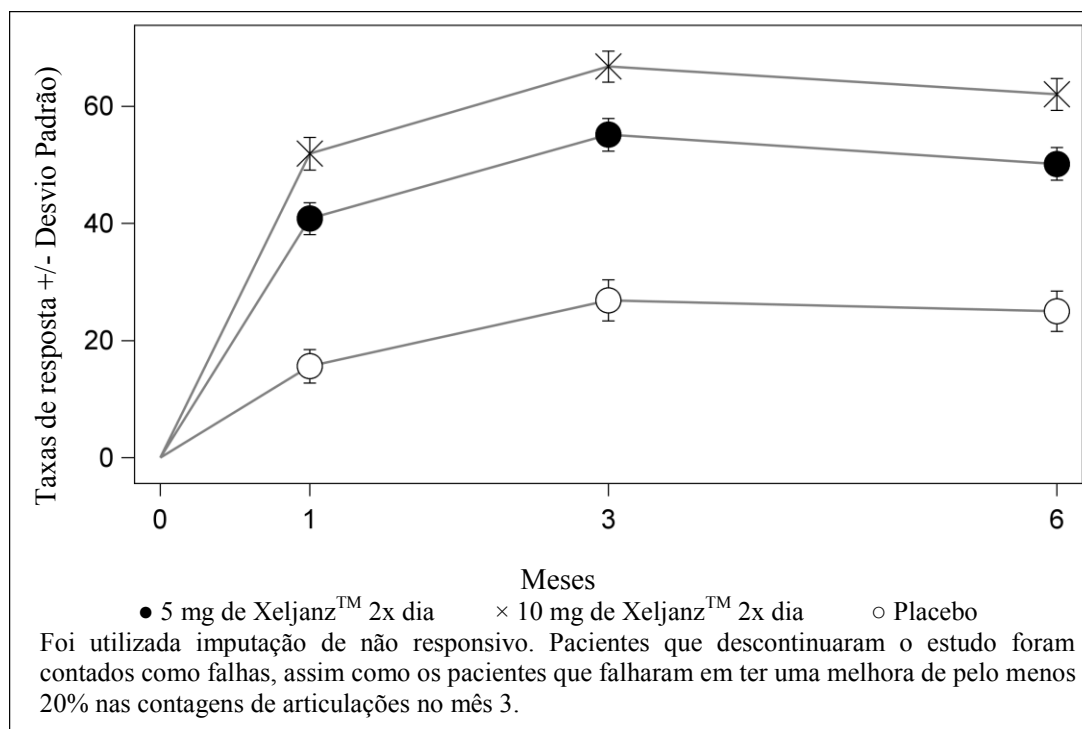
	Estudo IV						Estudo V					
	5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX N=316		10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX N=309		Placebo + MTX N=156		5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX N=133		10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX N=134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

<sup>a</sup> Escala visual analógica: 0 = melhor, 100 = pior

<sup>b</sup> 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 citrato de tofacitinibe 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) em 6 e 12 meses. A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (alteração mTSS menor ou igual que 0,5) também foi avaliada.

No Estudo IV, o citrato de tofacitinibe 10 mg administrado duas vezes ao dia com histórico de MTX, resultou em inibição significativamente maior da progressão do dano estrutural em comparação ao placebo mais MTX em 6 e 12 meses. Quando administrado em uma dose de 5 mg duas vezes ao dia, o citrato de tofacitinibe 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 experimentaram progressão radiográfica no Mês 6 comparado a 89% e 87% dos pacientes tratados com 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia, respectivamente, além de MTX, ambos significativos vs. placebo mais MTX.



**Tabela 3: Alterações Radiográficas nos Meses 6 e 12**

<b>Estudo IV</b>					
	<b>Placebo + MTX</b>  <b>N=139</b> <b>Média (DP)<sup>a</sup></b>	<b>5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX</b> <b>N=277</b> <b>Média (DP)<sup>a</sup></b>	<b>5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX</b> <b>Diferença Média do Placebo<sup>b</sup> (IC)</b>	<b>10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX</b> <b>N=290</b> <b>(Média DP)<sup>a</sup></b>	<b>10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia + MTX</b> <b>Diferença Média do Placebo<sup>b</sup> (IC)</b>
<b>mTSS<sup>c</sup></b>					
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)
<b>Escore de erosão<sup>c</sup></b>					
Basal	14 (19)	14 (24)	-	18 (28)	-
Mês 6	0,1 (1,0)	0,1 (1,0)	-0,1 (-0,3, 0,1)	0,0 (0,7)	-0,1 (-0,3, 0,1)
Mês 12	0,3 (2,0)	0,2 (1,7)	-0,1 (-0,4, 0,2)	0,0 (1,1)	-0,3 (-0,6, 0,0)
<b>Escore de EEA<sup>c</sup></b>					
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)

<sup>a</sup>DP = Desvio Padrão

<sup>b</sup>Diferença entre as médias dos quadrados mínimos de citrato de tofacitinibe menos placebo (IC de 95% = intervalo de confiança de 95%)

<sup>c</sup>Dados do Mês 6 e Mês 12 são alterações médias de base

No estudo VI, a monoterapia do citrato de tofacitinibe resultou na inibição significativamente maior da progressão do dano estrutural comparado ao MTX nos Meses 6 e 12 como mostrado na Tabela 4. 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 citrato de tofacitinibe 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) <sup>a</sup>	5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia N=346 Média (DP) <sup>a</sup>	5 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia Diferença Média do MTX <sup>b</sup> (IC)	10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia N=369 (Média DP) <sup>a</sup>	10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia Diferença Média do MTX <sup>b</sup> (IC)
mTSS <sup>c</sup>					
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 <sup>c</sup>					
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 <sup>c</sup>					
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)

<sup>a</sup>DP = Desvio Padrão

<sup>b</sup>Diferença entre as médias dos quadrados mínimos de citrato de tofacitinibe menos MTX (IC de 95% = intervalo de confiança de 95%)

<sup>c</sup>Dados do Mês 6 e Mês 12 são alterações médias de base

#### Resposta da Função Física e Evoluções de Saúde Relacionadas

A melhora na função física foi medida pelo HAQ-DI. Os pacientes que receberam 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe. 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 citrato de tofacitinibe 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 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 citrato de tofacitinibe 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 dos Componentes Mentais (RCM) no mês 3. Os dois grupos tratados com citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe.

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 citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia demonstraram melhora significativamente maior na fadiga desde a visita basal em comparação com placebo em todos os 5 estudos. Nos Estudos III e IV, melhoras médias no FACIT-F foram mantidas até 12 meses em pacientes tratados com citrato de tofacitinibe.



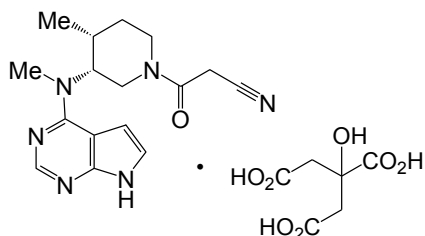
A melhora no sono foi avaliada usando as escalas resumidas do Índice de Problemas no Sono I e II do questionário MOS-Sleep (Medical Outcomes Study Sleep) no Mês 3 em todos os estudos. Pacientes que receberam 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia demonstraram melhora significativamente 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 citrato de tofacitinibe.

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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe duas vezes ao dia.

### 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  $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$  e sua estrutura química é fornecida abaixo.



#### Mecanismo de Ação

O citrato de tofacitinibe é um potente inibidor seletivo da família das JAK quinases com um alto grau de seletividade contra outras quinases no genoma humano. Em ensaios com quinases, tofacitinibe inibe JAK1, JAK2, JAK3, e em um grau menor, TyK2. Em contextos celulares nos quais as quinases JAK sinalizam em pares, o citrato de 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 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 com Xeljanz<sup>TM</sup> foi associado a reduções dose-dependentes de células *natural killer* 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<sup>TM</sup> 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+ and CD8+) foram pequenas e inconsistentes. A significância clínica dessas alterações é desconhecida.

As alterações nos níveis séricos totais de IgG, IgM, e IgA ao longo de 6 meses de administração de Xeljanz<sup>TM</sup> em pacientes com artrite reumatoide foram pequenas, não dependentes de dose e semelhantes àquelas observadas com placebo.

Após o tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> 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<sup>TM</sup> 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.

### **Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético de citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe é bem absorvido, com uma biodisponibilidade oral de 74%. A coadministração de Xeljanz<sup>TM</sup> com uma refeição com alto teor de gordura não resultou em quaisquer alterações na AUC enquanto a  $C_{max}$  foi reduzida em 32%. Em estudos clínicos, o citrato de tofacitinibe foi administrado sem considerar as refeições.

Após a administração intravenosa, o volume de distribuição é de 87 L. A ligação proteica de citrato de tofacitinibe é de aproximadamente 40%. O citrato de tofacitinibe liga-se predominantemente à albumina e não parece se ligar à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida. O citrato de tofacitinibe é distribuído igualmente entre as hemácias e o plasma.

### **Metabolismo e Eliminação**

Os mecanismos de clearance para o citrato de tofacitinibe são aproximadamente 70% de metabolismo hepático e 30% de excreção renal do fármaco original. O metabolismo de citrato 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 estereoonversão foi detectada em amostras humanas. A atividade farmacológica de citrato de tofacitinibe é atribuída à molécula original.

Os dados farmacocinéticos e as recomendações de dosagem para populações especiais assim como o impacto de outras drogas na farmacocinética de tofacitinibe são demonstrados na Figura 2.

### **Farmacocinética em Pacientes com Artrite Reumatoide**

A análise farmacocinética da população em pacientes com artrite reumatoide indicou que a exposição sistêmica (AUC) de citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 ( $C_{max}$ ) 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<sup>TM</sup> é estimada como sendo de aproximadamente 27%.

### **Comprometimento Renal**

Pacientes com comprometimento renal leve, moderado 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 citrato de tofacitinibe foi relativamente pequena.

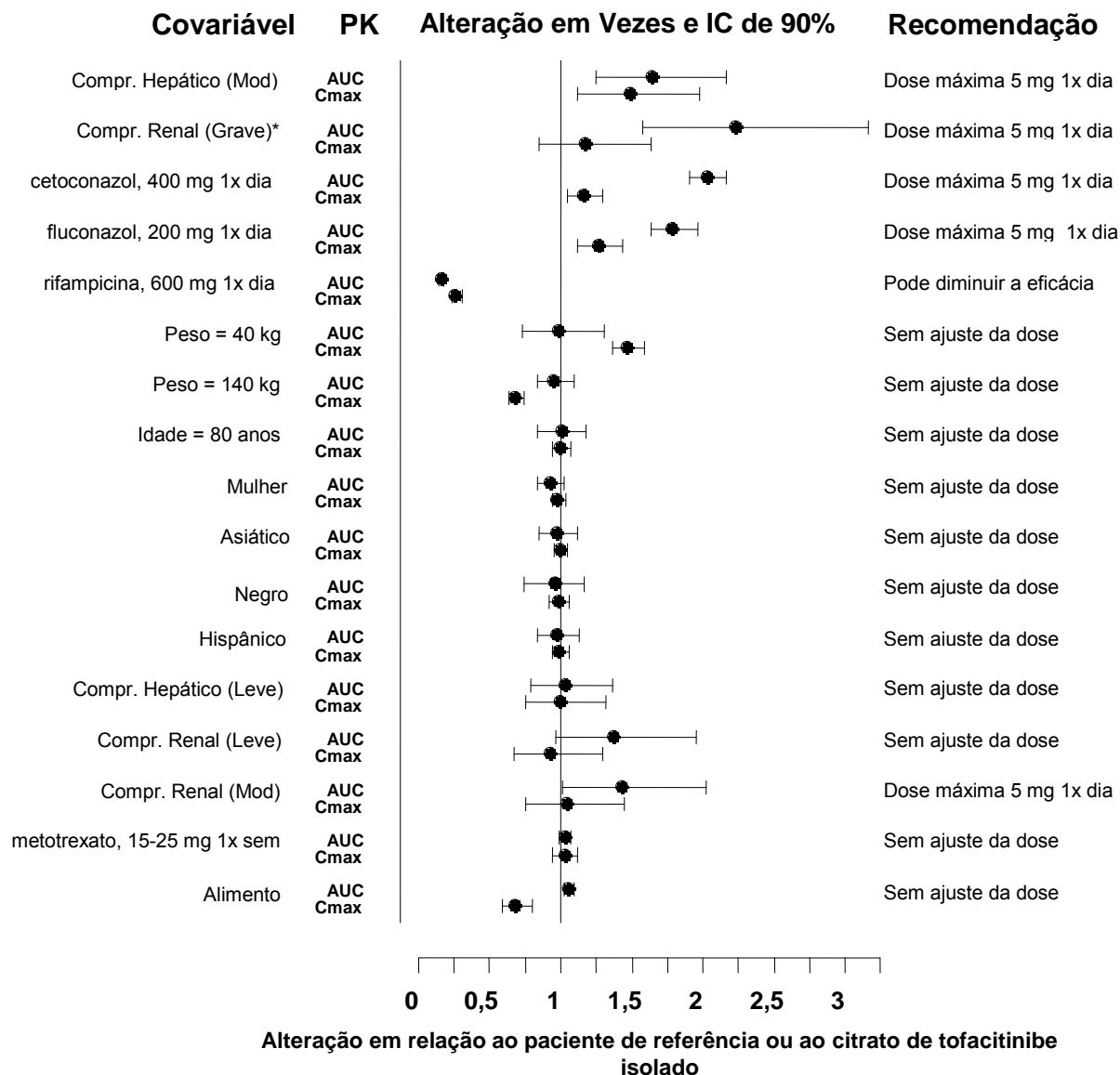
### **Comprometimento Hepático**

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

### **População Pediátrica**

A farmacocinética, segurança e eficácia de citrato de tofacitinibe em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

**Figura 2: Recomendação de Dosagem Com Base nos Dados de Farmacocinética**



\*Dose suplementar não é necessária em pacientes após diálise.

Comparações de peso, idade, sexo e etnia 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 citrato de tofacitinibe isolado; Mod=moderado; Compr=comprometimento.

#### Dados de Segurança Pré-Clínicos

Em estudos pré-clínicos foram observados efeitos sobre os sistemas imunológicos e hematopoiéticos que foram atribuídos às propriedades farmacológicas (inibição de JAK) de citrato de tofacitinibe. 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 citrato de tofacitinibe de 5 mg/kg duas vezes ao dia. O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) para linfomas foi 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 0,7 vez da AUC não ligada a 10 mg duas vezes ao dia em humanos.

O citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe foi avaliado em um estudo de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2 e em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos. O citrato de tofacitinibe não foi carcinogênico em camundongos até uma dose alta de 200 mg/kg/dia (AUC do fármaco não ligado aproximadamente 23 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  $\geq 30$  mg/kg (AUC do fármaco não ligado aproximadamente 51 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 114 vezes a AUC em humanos na dose de 10 mg duas vezes ao dia).

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao Xeljanz<sup>TM</sup> ou a qualquer componente da formulação do produto.

#### **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<sup>TM</sup>. As infecções graves mais comuns relatadas com Xeljanz<sup>TM</sup> incluíram pneumonia, celulite, herpes zoster e infecção do trato urinário e apendicite. Entre as infecções oportunistas, tuberculose e outras infecções micobacterianas, criptococos, candidíase esofágica, herpes zoster em múltiplos dermatômeros, infecção por citomegalovírus, infecção por vírus BK e listeriose foram relatadas com Xeljanz<sup>TM</sup>. 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: histoplasmose e coccidioidomicose).

Evitar o uso de Xeljanz<sup>TM</sup> em pacientes com uma infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar Xeljanz<sup>TM</sup> 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<sup>TM</sup>. O Xeljanz<sup>TM</sup> 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<sup>TM</sup> 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 usar de cautela ao tratar idosos e pacientes com diabetes (vide item 9. Reações Adversas).

### **Tuberculose**

Os pacientes devem ser avaliados e testados quanto à infecção latente ou ativa antes da administração de Xeljanz<sup>TM</sup>.

Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes da administração de Xeljanz<sup>TM</sup>.

A terapia antituberculose também deve ser considerada antes da administração de Xeljanz<sup>TM</sup> 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.

A incidência de tuberculose nos programas de desenvolvimento clínico mundiais de Xeljanz<sup>TM</sup> é de 0,1-0,2%.

### **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<sup>TM</sup>. O impacto de Xeljanz<sup>TM</sup> 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 tofacitinibe.

O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes japoneses tratados com Xeljanz<sup>TM</sup>.

### **Malignidade e Distúrbio Linfoproliferativo (Excluindo Câncer de Pele não Melanoma [CPNM])**

Existe a possibilidade de Xeljanz<sup>TM</sup> afetar as defesas do hospedeiro contra malignidades. O impacto do tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> sobre o desenvolvimento e o curso de malignidades não é conhecido, mas malignidades foram observadas em estudos clínicos.

Linfomas foram observados em pacientes tratados com Xeljanz<sup>TM</sup>. Embora pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, estejam em um risco maior (até diversas vezes) de desenvolvimento de linfoma do que a população em geral, o papel da inibição da Janus quinase (JAK) no desenvolvimento de linfoma, se houver, não é conhecido.

Nos estudos clínicos controlados em pacientes com artrite reumatoide, 13 malignidades (excluindo CPNM) foram diagnosticadas em pacientes que estavam recebendo Xeljanz<sup>TM</sup>/Xeljanz<sup>TM</sup> mais DMARD, em comparação com 0 malignidade (excluindo CPNM) em pacientes no grupo de placebo/placebo mais DMARD. Mais de 3.000 pacientes (2.098 pacientes-ano de observação) foram tratados com Xeljanz<sup>TM</sup> por durações de até 1 ano enquanto aproximadamente 680 pacientes (203 pacientes-ano de observação) foram tratados com placebo por um máximo de 6 meses. A taxa de incidência para malignidade ajustada pela exposição foi de 0,62 evento por 100 pacientes-ano nos grupos de Xeljanz<sup>TM</sup>.

Na população de segurança em longo prazo, em estudos com artrite reumatoide, a taxa de malignidades (excluindo CPNM) foi de 1,12 evento por 100 pacientes-ano, consistente com a taxa observada no período controlado.

### **Câncer de Pele Não Melanoma**

Cânceres de pele não melanoma foram reportados em pacientes tratados com tofacitinibe. Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que tem maior risco para o câncer de pele (vide item 9. Reações Adversas – Tabela 7).





### **Perfurações Gastrointestinais**

Eventos de perfuração gastrointestinal foram relatados em estudos clínicos, embora o papel da inibição da JAK nesses eventos não seja 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 2, fase 3 e extensão de longo prazo) foi de 0,177 evento por 100 pacientes-ano com a terapia com Xeljanz<sup>TM</sup>. Pacientes com artrite reumatoide que desenvolveram perfuração gastrointestinal estavam tomando anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou corticosteroides. A contribuição relativa dessas medicações concomitantes vs. Xeljanz<sup>TM</sup> para o desenvolvimento de perfurações gastrointestinais não é conhecido.

Xeljanz<sup>TM</sup> 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.

### **Parâmetros Laboratoriais**

**Linfócitos:** As contagens de linfócitos  $<500$  células/mm<sup>3</sup> foram associadas a uma maior incidência de infecções tratadas e graves. Não é recomendado iniciar o tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> em pacientes com contagem baixa de linfócitos (ou seja,  $<500$  células/mm<sup>3</sup>). Em pacientes que desenvolvem uma contagem de linfócitos absoluta confirmada  $<500$  células/mm<sup>3</sup>, o tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> 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 Posologia e Modo de Usar.

**Neutrófilos:** O tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> foi associado a um aumento na incidência de neutropenia ( $<2000$  células/mm<sup>3</sup>) em comparação com placebo. Não é recomendado iniciar o tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> em pacientes com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN)  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>. Para pacientes que desenvolverem CAN persistente de 500-1000 células/mm<sup>3</sup>, reduzir a dose de Xeljanz<sup>TM</sup> ou interromper a administração até que CAN seja  $>1000$  células/mm<sup>3</sup>. Em pacientes que desenvolverem uma contagem absoluta confirmada de neutrófilos  $<500$  células por mm<sup>3</sup>, o tratamento 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<sup>TM</sup> em pacientes com valores baixos de hemoglobina (ou seja,  $<9$  g/dL). O tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> 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<sup>TM</sup> 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. A avaliação dos parâmetros lipídicos deve ser realizada aproximadamente 4 a 8 semanas após o início da terapia com Xeljanz<sup>TM</sup>. 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<sup>TM</sup> podem ser reduzidos aos níveis pré-tratamento com terapia de estatinas.

**Elevação das Enzimas Hepáticas:** O tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> 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<sup>TM</sup> deve ser interrompida até que o diagnóstico tenha sido excluído.



### **Vacinações**

Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação viva ou sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas atenuadas a pacientes que estão recebendo Xeljanz<sup>TM</sup>. Evitar o uso de vacinas vivas concomitantemente com Xeljanz<sup>TM</sup>. 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<sup>TM</sup>.

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<sup>TM</sup> 10mg duas vezes ao dia ou placebo. Uma porcentagem similar de pacientes alcançaram uma resposta humoral satisfatória para a vacina influenza (aumento  $\geq 4$  –vezes em  $\geq 2$  de 3 antígenos) nos grupos de tratamento com tofacitinibe (57%) e placebo (62%). Uma modesta redução na porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta humoral satisfatória com a vacina pneumocócica polissacarídea (aumento  $\geq 2$  vezes em  $\geq 6$  de 12 sorotipos) foi observada em pacientes tratados com tofacitinibe 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 tofacitinibe 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 tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia por uma mediana de aproximadamente 22 meses. Mais de 60% dos pacientes tratados com tofacitinibe (com ou sem metotrexato) tiveram uma resposta satisfatória para vacinas influenza e pneumocócica. Consistente com o estudo controlado, pacientes que receberam tofacitinibe e metotrexato em combinação tiveram uma baixa taxa de resposta para vacina pneumocócica polissacarídea quando comparada com tofacitinibe em monoterapia (66% VS 89%).

### **Pacientes com Comprometimento Renal**

Pacientes tratados com Xeljanz<sup>TM</sup> com comprometimento renal grave e moderado tem altos níveis sanguíneos de tofacitinibe comparado a pacientes tratados com Xeljanz<sup>TM</sup> com função renal normal (vide item 3. Características Farmacológicas), portanto, a dose de Xeljanz<sup>TM</sup> deve ser reduzida para 5 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento renal grave e moderado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Em estudos clínicos, Xeljanz<sup>TM</sup> 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. Nenhuma ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal leve.

### **Pacientes com Comprometimento Hepático**

Pacientes tratados com Xeljanz<sup>TM</sup> com comprometimento hepático moderado tem níveis sanguíneos de tofacitinibe superiores em comparação a pacientes tratados com Xeljanz<sup>TM</sup> com função hepática normal. Altos níveis de tofacitinibe no sangue podem aumentar o risco de alguma reação adversa, portanto a dose de Xeljanz<sup>TM</sup> deve ser reduzida para 5 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento hepático moderado (vide 8. Posologia e Modo de Usar). Xeljanz<sup>TM</sup> não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave, portanto, o uso de Xeljanz<sup>TM</sup> em pacientes com comprometimento hepático grave não é recomendado. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve. A segurança e eficácia de Xeljanz<sup>TM</sup> não foi avaliada em pacientes com sorologia positiva para o vírus da Hepatite B ou vírus da Hepatite C.

### **Combinação com Outras Terapias para Artrite Reumatoide**

Xeljanz<sup>TM</sup> não foi estudado e deve ser evitado em combinação com DMARDs biológicos tais como anti-TNF, bloqueador do receptor de interleucina-1(IL-1), bloqueador 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.

### **Uso Pediátrico**

Foram realizados estudos apenas em adultos.

### **Gravidez**

Não há estudos adequados e bem controlados sobre o uso de Xeljanz<sup>TM</sup> em mulheres grávidas. Xeljanz<sup>TM</sup> 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). Xeljanz<sup>TM</sup> não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.





**Xeljanz™ é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Lactação**

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 os efeitos do uso de Xeljanz™ na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

**Este medicamento contém LACTOSE.**

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Interações que afetam o uso de Xeljanz™**

Uma vez que o citrato de tofacitinibe é metabolizado pela CYP3A4, a interação com fármacos que inibem ou induzem a CYP3A4 é provável. A exposição ao citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe. A coadministração de cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, com uma dose única de citrato de tofacitinibe aumentou a AUC e a  $C_{max}$  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  $C_{max}$  de citrato de tofacitinibe em 79% e 27%, respectivamente. A coadministração de tacrolimo, um inibidor leve da CYP3A4, aumentou a AUC de citrato de tofacitinibe em 21% e diminuiu a  $C_{max}$  de citrato de tofacitinibe em 9%. A coadministração de ciclosporina A, um inibidor moderado da CYP3A4, aumentou a AUC de citrato de tofacitinibe em 73% e diminuiu a  $C_{max}$  de citrato de tofacitinibe em 17%. O uso combinado de citrato de tofacitinibe em múltiplas doses com esses potentes imunossupressores não foi estudado em pacientes com artrite reumatoide. A coadministração de rifampicina, uma forte indutora da CYP3A4, diminuiu a AUC e a  $C_{max}$  de citrato 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 citrato de tofacitinibe 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 160 e 268 vezes a respectiva  $C_{max}$  em estado de equilíbrio total e livre da dose de 5 mg duas vezes ao dia em pacientes com artrite reumatoide. 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 citrato de tofacitinibe. Dados *in vitro* indicam que o potencial de citrato de tofacitinibe 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 citrato de tofacitinibe não teve um efeito sobre a farmacocinética de contraceptivos orais, levonorgestrel e etinilestradiol, em voluntárias saudáveis do sexo feminino.

A coadministração de citrato de tofacitinibe com 15-25 mg de metotrexato uma vez por semana diminuiu a AUC e a  $C_{max}$  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<sup>TM</sup> não teve um efeito sobre a farmacocinética de metformina, indicando que o tofacitinibe não interfere no transportador catiônico orgânico (OCT2) em voluntários saudáveis.

Em pacientes com artrite reumatoide, o *clearance* oral de citrato de tofacitinibe não varia com o tempo, indicando que citrato de tofacitinibe não normaliza a atividade da enzima CYP em pacientes com artrite reumatoide. Portanto, não se espera que a administração concomitante com citrato de tofacitinibe resulte em aumentos clinicamente relevantes no metabolismo de substratos da CYP em pacientes com artrite reumatoide.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xeljanz<sup>TM</sup> deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 24 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: comprimido revestido redondo branco, com gravação de “Pfizer” de um lado e “JKI 5” do outro.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Xeljanz<sup>TM</sup> não foi estudado em combinação com DMARDs biológicos tais como antagonistas do TNF, antagonistas do receptor de interleucina-1 (IL-1), antagonistas do receptor de interleucina-6 (IL-6), anticorpos monoclonais anti-CD20 e moduladores seletivos de coestimulação e imunossuppressores potentes tais como azatioprina, ciclosporina e tacrolimo. Seu uso deve ser evitado devido à possibilidade de aumento da imunossupressão e aumento do risco de infecção.

O tratamento com Xeljanz<sup>TM</sup> deve ser interrompido se um paciente desenvolver uma infecção grave até que esta seja controlada.

### Método de Administração

Xeljanz<sup>TM</sup> é administrado por via oral com ou sem alimento.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

Xeljanz<sup>TM</sup> 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.

**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 4, 5 e 6 a seguir.

Recomenda-se que Xeljanz<sup>TM</sup> não seja iniciado em pacientes com uma contagem de linfócitos menor do que 500 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabela 4: Ajustes da Dose para Linfopenia**

<b>Baixa Contagem de Linfócitos (vide item 5. Advertências e Precauções)</b>	
<b>Valor Laboratorial (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendação</b>
Contagem de linfócitos $\geq 500$	Manter a dose
Contagem de linfócitos $< 500$ (Confirmado por repetição do exame)	Descontinuar Xeljanz <sup>TM</sup>

Recomenda-se que Xeljanz<sup>TM</sup> não seja iniciado em pacientes com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN)  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup>.

**Tabela 5: Ajustes da Dose para Neutropenia**

<b>Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) baixa (vide item 5. Advertências e Precauções)</b>	
<b>Valor Laboratorial (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendação</b>
CAN $> 1000$	Manter a dose
CAN 500-1000	Para reduções persistentes nesta faixa, reduzir a dose ou interromper a dose Xeljanz <sup>TM</sup> até que CAN seja $> 1000$  Quando CAN for $> 1000$ , reiniciar 5 mg de Xeljanz <sup>TM</sup> duas vezes ao dia
CAN $< 500$ (Confirmado por repetição do exame)	Descontinuar Xeljanz <sup>TM</sup>

Recomenda-se que Xeljanz<sup>TM</sup> não seja iniciado em pacientes com hemoglobina  $< 9$  g/dL.

**Tabela 6: Ajustes da Dose para Anemia**

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

### Populações Especiais

#### Ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático

A dose de Xeljanz<sup>TM</sup> deve ser reduzida para 5 mg uma vez ao dia em pacientes:

- Com comprometimento renal moderado ou grave.
- Com comprometimento hepático moderado.

O uso de Xeljanz<sup>TM</sup> em pacientes com comprometimento hepático grave não é recomendado.

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

A dosagem de Xeljanz<sup>TM</sup> deve ser reduzida a 5 mg uma vez ao dia em pacientes que recebem inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol).

A dosagem de Xeljanz<sup>TM</sup> deve ser reduzida a 5mg 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 coadministração de Xeljanz<sup>TM</sup> 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<sup>TM</sup> com potentes indutores da CYP3A4 não é recomendada.



### **Pacientes Idosos ( $\geq 65$ anos)**

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

### **Pediátrico**

A segurança e eficácia de Xeljanz<sup>TM</sup> em crianças desde neonatos até <18 anos de idade não foram estabelecidas.

### **Dose Omitida**

Caso haja o esquecimento da utilização de Xeljanz<sup>TM</sup> 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**

Os dados a seguir incluem 5 estudos duplo-cegos, controlados e multicêntricos. Nesses estudos, os pacientes foram randomizados e tratados para doses de 5 mg duas vezes ao dia (243 pacientes) ou 10 mg duas vezes ao dia (245 pacientes) de Xeljanz<sup>TM</sup> em monoterapia e 5 mg duas vezes ao dia (973 pacientes) ou 10 mg duas vezes ao dia (969 pacientes) de Xeljanz<sup>TM</sup> em combinação com DMARDs (incluindo metotrexato).

Dos 3.030 pacientes que receberam Xeljanz<sup>TM</sup> nesses 5 estudos clínicos, incluindo aqueles que avançaram do placebo para Xeljanz<sup>TM</sup>, 1.871 receberam tratamento por pelo menos 6 meses e 580 por pelo menos um ano.

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.

Dos 3.227 pacientes que receberam Xeljanz<sup>TM</sup> nos estudos de longo prazo, 1.689 receberam tratamento aberto por pelo menos 6 meses, 970 por pelo menos um ano, 659 receberam tratamento por pelo menos 2 anos, e 62 por pelo menos 3 anos.

Todos os pacientes nesses estudos tinham artrite reumatoide ativa moderada a grave. A população do estudo tinha uma idade média de 54 anos e 84% eram do sexo feminino.

### **Experiência em Estudos Clínicos**

As reações adversas graves mais comuns foram infecções graves (vide item 5. Advertências e Precauções).

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<sup>TM</sup> em monoterapia ou em combinação com DMARDs) foram infecções do trato respiratório superior, cefaleia nasofaringite e diarreia.

A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento devido a qualquer reação adversa durante os três primeiros meses de estudos duplo-cegos e controlados por placebo foi de 4,2% para pacientes que tomaram Xeljanz<sup>TM</sup> e de 3,2% para pacientes tratados com placebo. As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação de Xeljanz<sup>TM</sup> foram infecções. As infecções mais comuns que resultaram na descontinuação da terapia foram herpes zoster e pneumonia.

As reações adversas ao medicamento listadas na tabela a seguir são apresentadas por classe de órgão de sistema (SOC) e categorias de frequência, definida usando a convenção a seguir: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) ou raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejados são apresentados em ordem de seriedade decrescente.

**Tabela 7: Reações Adversas a Xeljanz<sup>TM</sup>**

<b>Classe de Órgão de Sistema do MEDRA</b>	<b>Reação adversa</b>
<b>Infecções e Infestações</b>	
Muito Comum ( $\geq 1/10$ )	Nasofaringite
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pneumonia, herpes zoster, bronquite, gripe, sinusite, infecção do trato urinário, faringite



<b>Classe de Órgão de Sistema do MEDRA</b>	<b>Reação adversa</b>
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Sepse, pneumonia bacteriana, pneumonia pneumocócica, pielonefrite, celulite, gastroenterite viral, infecção viral, herpes simples
Rara ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Tuberculose do sistema nervoso central, encefalite, fasciite necrosante, meningite criptocócica, tuberculose disseminada, urosepse, pneumonia por Pneumocystis jiroveci, bacteremia estafilocócica, tuberculose, artrite bacteriana, infecção micobacteriana atípica, infecção pelo complexo Mycobacterium avium, infecção por citomegalovírus, bacteremia
<b>Investigações</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinase sérica, aumento de lipoproteína de baixa densidade, aumento de colesterol sérico, aumento de peso
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Aumento de transaminases, aumento de creatinina sérica, aumento de gama glutamiltransferase, teste de função hepática anormal
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dor abdominal, vômitos, gastrite, diarreia, náusea, dispepsia
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Hiperlipidemia, dislipidemia
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Desidratação
<b>Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dor musculoesquelética, artralgia
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Tendinite, inchaço articular
<b>Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Leucopenia, anemia
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Neutropenia, linfopenia
<b>Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (Incluindo Cistos e Pólipos)</b>	
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Cânceres de pele não melanoma
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pirexia, fadiga, edema periférico
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Cefaleia
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Parestesia
<b>Transtornos psiquiátricos</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Insônia
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Hipertensão
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dispneia, tosse
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Congestão sinusal
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Erupção cutânea
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Eritema, prurido
<b>Distúrbios Hepatobiliares</b>	
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Esteatose hepática
<b>Lesão, Intoxicação e Complicações do Procedimento</b>	
Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Distensão da articulação
Incomum ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Distensão muscular



### **Infecções Gerais**

No estudo clínico controlado de 6 meses, a taxa de infecções no grupo de monoterapia com 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz<sup>TM</sup> foi de 16,5% e de 19,2%, respectivamente, em comparação com 18,9% no grupo de placebo. Nos estudos de 6 ou 12 meses de duração sem DMARDs de base, as taxas de infecções no grupo de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz<sup>TM</sup> mais DMARD foram de 20,9% e 21,7%, respectivamente, em comparação com 18,2% no grupo de placebo mais DMARD.

As infecções mais comumente relatadas foram infecções do trato respiratório superior e nasofaringite (4,1% e 3,4%, respectivamente).

A taxa geral de infecções com Xeljanz<sup>TM</sup> na população de segurança a longo prazo em todas as exposições foi de 41,5 eventos por 100 pacientes-ano (31,5 e 66,9 eventos para 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente). Para pacientes em monoterapia, as taxas foram de 35,5 e 55,8 eventos por 100 pacientes-ano para 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Para pacientes com DMARDs de base, as taxas foram de 28,8 e 78,4 eventos por 100 pacientes-ano para 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente.

### **Infecções Graves**

No estudo clínico controlado de 6 meses, a taxa de infecções graves no grupo de monoterapia com 5 mg duas vezes ao dia de Xeljanz<sup>TM</sup> foi de 0,85 evento por 100 pacientes-ano. No grupo de monoterapia com 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz<sup>TM</sup>, a taxa foi de 3,5 eventos por 100 pacientes-ano e foi de 0 evento por 100 pacientes-ano para o grupo de placebo.

Nos estudos de 6 ou 12 meses de duração, as taxas de infecções graves nos grupos de 5 mg duas vezes ao dia e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz<sup>TM</sup> mais DMARD foram de 3,6 e 2,9 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente, em comparação com 1,7 eventos por 100 pacientes-ano no grupo placebo mais DMARD.

Na população de segurança em longo prazo de todas as exposições, a taxa geral de infecções graves foi de 2,3 e 4,9 eventos por 100 pacientes-ano para 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia de Xeljanz<sup>TM</sup>, respectivamente. As infecções graves mais comuns relatadas com Xeljanz<sup>TM</sup> incluíram pneumonia, herpes zoster e infecção do trato urinário. Casos de infecções oportunistas foram relatados (vide item 5. Advertências e Precauções).

Dos 3.315 pacientes que foram incluídos nos Estudos I a V, um total de 505 pacientes com artrite reumatoide tinham 65 anos de idade e acima, incluindo 71 pacientes com 75 anos e acima. A frequência de infecção grave entre pacientes tratados com Xeljanz<sup>TM</sup> com 65 anos de idade e acima 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 usar de cautela ao tratar idosos.

### **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 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas). A experiência de segurança nestes pacientes foi consistente com os estudos I-V.

### **Exames Laboratoriais**

#### **Linfócitos**

Nos estudos clínicos controlados com artrite reumatoide, reduções confirmadas em contagens de linfócitos abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocorreram em 0,21% 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/mm<sup>3</sup> ocorreram em 0,31% 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/mm<sup>3</sup> 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 1000 células/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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

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<sup>TM</sup> ou redução na dose de Xeljanz<sup>TM</sup>, resultaram na diminuição ou normalização das enzimas hepáticas.

Na proporção controlada do estudo de monoterapia fase 3 (0-3 meses), 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, 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, respectivamente.

Na proporção controlada dos estudos fase 3 com DMARDs de base (0-3 meses), elevações da alanina aminotransferase > 3x LSN foram observadas em 0,9%, 1,24% e 1,25% dos pacientes que receberam placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Nesses estudos, elevações da aspartato aminotransferase > 3x LSN foram observadas em 0,72%, 0,5% e 0,42% dos pacientes que receberam placebo, 5 mg e 10 mg duas vezes ao dia, respectivamente.

### 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<sup>TM</sup> nos estudos clínicos duplo-cegos controlados. Foram observados aumentos neste intervalo de tempo e permaneceram estáveis deste ponto em diante.

Alterações nos parâmetros lipídicos desde a visita basal até o final do estudo (6-12 meses) nos estudos clínicos controlados com artrite reumatoide estão resumidas a seguir:

- Média de LDL-colesterol aumentada em 14% no braço de 5 mg de Xeljanz<sup>TM</sup> duas vezes ao dia e 20% no braço de 10 mg de Xeljanz<sup>TM</sup> duas vezes ao dia.
- Média de HDL-colesterol aumentada em 16% no braço de 5 mg de Xeljanz<sup>TM</sup> duas vezes ao dia e 18% no braço de 10 mg de Xeljanz<sup>TM</sup> duas vezes ao dia.

Na retirada do tratamento com tofacitinibe, os níveis de lipídios retornam ao basal.

Em artrite reumatoide a média das razões entre LDL-colesterol e HDL-colesterol assim como apolipoproteína B (ApoB) e ApoA1 permaneceram essencialmente inalteradas em pacientes tratados com Xeljanz<sup>TM</sup>.

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, as elevações nos parâmetros lipídicos permaneceu consistente com o que foi observado nos estudos clínicos controlados.

**Atenção: este produto é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**



## **10. SUPERDOSAGEM**

Não há experiência com superdosagem de Xeljanz<sup>TM</sup>. Não há um antídoto específico para superdosagem com Xeljanz<sup>TM</sup>. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Em caso de uma superdosagem, 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 caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações.**





### III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0235

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Registrado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

**Fabricado e Embalado por:**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH - Betriebsstätte Freiburg

Freiburg, Alemanha

**Importado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

XELCOR\_11





## 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
07/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</li> <li>• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?</li> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• INDICAÇÕES</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• Interações Medicamentosas</li> <li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VP/VPS	5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
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		<ul style="list-style-type: none"> <li>• BULA INICIAL</li> </ul>	VP/VPS	5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60