República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3626-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-004683-18-2

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004683-18-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JAKAVI / RUXOLITINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, RUXOLITINIB 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg; aprobada por Certificado Nº 57.074.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JAKAVI / RUXOLITINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, RUXOLITINIB 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT; e

información para el paciente obrante en el documento IF-2019-00234499-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.074, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

1-0047-0000-004683-18-2

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.25 12:39:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 12:39:54 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 57 ORIGINAL MESA DE ENTRADAS

JAKAVI®
RUXOLITINIB

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada comprimido de Jakavi® 5 mg contiene:
Ruxolitinib (correspondiente a 6.60 mg de fosfato de ruxolitinib)..... 5 mg
Lactosa monohidratada 71.45 mg, celulosa microcristalina 68.35, carboximetilalmidón de sodio 4.80 mg, hidroxipropilcelulosa 3.20 mg, povidona 3.20 mg, sílice coloidal anhidra 1.60 mg, estearato de magnesio 0.80 mg.

Cada comprimido de Jakavi® 10 mg contiene:
Ruxolitinib (correspondiente a 13.20 mg de fosfato de ruxolitinib)..... 10 mg
Excipientes: Lactosa monohidratada 142.90 mg, celulosa microcristalina 136.70, carboximetilalmidón de sodio 9.60 mg, hidroxipropilcelulosa 6.40 mg, povidona 6.40 mg, sílice coloidal anhidra 3.20 mg, estearato de magnesio 1.60 mg.

Cada comprimido de Jakavi® 15 mg contiene:
Ruxolitinib (correspondiente a 19.80 mg de fosfato de ruxolitinib).....15 mg
Lactosa monohidratada 214.35 mg, celulosa microcristalina 205.05 mg, carboximetilalmidón de sodio 14.40 mg, hidroxipropilcelilosa 9.60 mg, povidona 9.60 mg, sílice coloidal anhidra 4.80 mg, estearato de magnesio 2.40 mg.

Cada comprimido de Jakavi® 20 mg contiene:
Ruxolitinib (correspondiente a 26.40 mg de fosfato de ruxolitinib).....20 mg
Lactosa monohidratada 285.80 mg, celulosa microcristalina 273.40 mg, carboximetilalmidón de sodio 19.20 mg, hidroxipropilcelulosa 12.80 mg, povidona 12.80 mg, sílice coloidal anhidra 6.40 mg, estearato de magnesio 3.20 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Inhibidor de protein quinasa. Cód. ATC: L01X E18

INDICACIONES

Mielofibrosis

Jakavi® está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirizian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Policitemia vera

Jakavi® está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción (MA)

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas de la familia Jano (JAK) JAK1 y JAK2 (valores de CI_{50} de 3,3 nM y 2,8 nM para las enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Dichas quinasas median la transducción de señales iniciada por varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. La transducción de señales vía JAK implica la incorporación de STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a los receptores de las citoquinas y la activación y el traslado posterior de los STAT al núcleo celular, donde modulan la expresión génica. La desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas y a una mayor proliferación y sobrevida de células malignas.
Se sabe que la mielofibrosis (MF) y la Policitemia Vera son neoplasias mieloproliferativas (NMP) asociada a la desregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Se cree que la base de la desregulación radica en las concentraciones elevadas de citoquinas circulantes, que activan la vía JAK-STAT, las mutaciones de ganancia de función, como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos de regulación negativa. Los pacientes con mielofibrosis presentan una desregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, independientemente del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F. Más del 95% de los pacientes con policitemia vera tienen mutaciones activadoras en el gen JAK2 (V617F o en el exón 12).
El ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares, dependientes de citoquinas, de neoplasias malignas hematológicas, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F; la CI_{50} es de entre 80 y 320 nM. En un modelo murino de neoplasia mieloproliferativa portadora de la mutación JAK2V617F, la administración oral de ruxolitinib previno la esplenomegalia, disminuyó preferentemente el número de células portadoras de la mutación JAK2V617F en el bazo, redujo el número de citoquinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF-alfa, IL-6) y dio lugar a una sobrevida murina significativamente mayor en dosis que no produjeron efectos mielodepresores.

Propiedades farmacodinámicas

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citoquinas, en sangre de sujetos sanos y pacientes con mielofibrosis. Dos horas después de administrar el medicamento se logra la inhibición máxima de la fosforilación de STAT3, la cual regresa a los niveles iniciales hacia las 8 horas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con mielofibrosis, lo cual indica que no se produce una acumulación de compuesto original ni de metabolitos activos.
En sujetos con mielofibrosis, el aumento inicial de los marcadores de la inflamación asociados a síntomas generales, como TNF alfa, IL-6 y CRP, disminuyó después del tratamiento con ruxolitinib. Los pacientes con mielofibrosis no se volvieron resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con ruxolitinib con el paso del tiempo. En

IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

pacientes con policitemia vera, el aumento incial de los marcadores inflamatorios también disminuyó después del tratamiento con ruxolitinib.
En un estudio minucioso del QT en sujetos sanos, no hubo indicios de un efecto prolongador del QT/QTc cuando se administraron dosis únicas de hasta 200 mg de ruxolitinib (dosis supraterapéutica), lo cual indica que ruxolitinib no tiene efectos sobre la repolarización cardíaca.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Ruxolitinib es una molécula de gran permeabilidad y solubilidad y rápida disolución que pertenece a la Clase 1 del Sistema de Clasificación de Productos Biofarmacéuticos. En estudios clínicos, ruxolitinib se absorbió rápidamente después de la administración oral y alcanzó su concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) aproximadamente 1 hora después de la administración. Un estudio del balance de masas en seres humanos indicó que la absorción oral de ruxolitinib es del 95% o más. La $C_{máx}$ y la exposición total (ABC) medias del ruxolitinib aumentaron de forma proporcional a la dosis cuando se administraron dosis únicas de entre 5 y 200 mg. No se observaron alteraciones clínicamente significativas en la farmacocinética del ruxolitinib al administrar el medicamento con una comida rica en grasas. La $C_{máx}$ media disminuyó moderadamente (un 24%) pero el ABC medio permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) durante la administración con una comida rica en grasas.

Distribución
El volumen de distribución medio en estado estacionario es de 72 litros en pacientes con mielofibrosis con una variabilidad interindividual del 29,4% y 75 litros en pacientes con policitemia vera con una variabilidad interindividual asociada de 22,6%. *In vitro*, casi el 97% del ruxolitinib presente en concentraciones de clínicamente relevantes se fija a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Un estudio de distribución cuantitativa por autorradiografía de cuerpo entero efectuado en ratas reveló que ruxolitinib no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación y metabolismo
Los estudios efectuados *in vitro* indican que la enzima CYP3A4 es la principal responsable del metabolismo del ruxolitinib. El compuesto original es la forma predominante en el ser humano y representa cerca del 60% de las sustancias circulantes vinculadas al fármaco. Se han identificado dos metabolitos activos principales en el plasma de los sujetos sanos, que representan el 25% y el 11% del ABC original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos tomados en conjunto contribuyen al 18% de la farmacodinamia general del ruxolitinib. Los estudios *in vitro* indican que ruxolitinib, en concentraciones de clínicamente significativas, no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es un inductor potente de las formas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eliminación
Tras la administración de una dosis oral única de [^{14}C]-ruxolitinib a sujetos adultos sanos, la eliminación ocurrió predominantemente por vía metabólica, detectándose un 74% de radioactividad en la orina y un 22% en las heces. El fármaco inalterado representaba menos del 1% de la radioactividad total eliminada. La vida media de eliminación media del ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente.

NOVARTIS S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Reguiatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
FOLIO 60

Linearidad/ no linearidad
La proporcionalidad a la dosis fue demostrada en estudios de administración únicas y repetidas.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, el sexo biológico o la raza
Basado en estudios no se observaron diferencias relevantes en la farmacocinética del ruxolitinib entre sujetos sanos de sexo o raza distintos. En un análisis farmacocinético de una población de pacientes con mielofibrosis, no se observó una relación evidente entre la depuración oral y la edad o la raza de los pacientes. La depuración fue de 17,7 l/h en las mujeres y de 22,1 l/h en los varones y la variabilidad interindividual fue del 39% in pacientes con mielofibrosis. La depuración fue de 12,7 l/h en los pacientes con policitemia vera, con una variabilidad interindividual del 42%, y no se observó una relación clara entre la depuración oral y el sexo, la edad o la raza de la persona en esta población de pacientes.

Pacientes pediátricos
No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi® en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal
Después de la administración de una dosis única de 25 mg de ruxolitinib, la farmacocinética en sujetos que padecían diversos grados de disfunción renal y en sujetos con función renal normal fue similar. Sin embago, los valores de ABC plasmáticos de los metabolitos del ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal y en forma más pronunciada en los sujetos con nefropatía terminal que necesitaban hemodiálisis. Ruxolitinib no se elimina por diálisis. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina menor que 30 ml/min). En pacientes con nefropatía terminal se recomienda modificar la pauta posológica (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática
La farmacocinética y la farmacodinamia del ruxolitinib se evaluaron en sujetos con diversos grados de disfunción hepática que habían recibido una dosis única de 25 mg de ruxolitinib. El ABC medio del ruxolitinib aumentó en un 87%, un 28% o un 65% en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal y no reveló ninguna relación clara con el grado de disfunción hepática a juzgar por las puntuaciones de Child-Pugh. En pacientes con disfunción hepática, la vida media de eliminación terminal fue mayor que en los controles sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Ensayos clínicos

Mielofibrosis
Se realizaron dos estudios aleatorizados de Fase III (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con mielofibrosis (ya sea primaria o bien secundaria a policitemia vera o a trombocitemia idiopática). En ambos estudios, los pacientes tenían esplenomegalia palpable de al menos 5 cm por debajo del reborde costal y una categoría de riesgo intermedio 2 (2 factores pronósticos) o de riesgo elevado (3 o más factores pronósticos),

IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

según los Criterios Consensuados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). Los factores pronósticos que abarcaban dichos criterios eran: edad >65 años, presencia de síntomas generales (pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos) anemia (hemoglobina <10 g/dl), leucocitosis (antecedentes de recuento leucocitarios >25 X 10^9/l) y blastos circulantes ≥1%. La dosis inicial de Jakavi® se basó en el recuento de plaquetas. Los pacientes con recuentos de plaquetas de entre 100 000 y 200 000/mm³ recibieron inicialmente 15 mg de ruxolitinib (Jakavi®) dos veces al día y los que tenían recuento de plaquetas >200 000/mm³ recibieron inicialmente 20 mg de ruxolitinib (Jakavi®) dos veces al día. Las dosis se individualizaron según la tolerabilidad y la eficacia: se administraron dosis máximas de 20 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 100 000 a ≤125 000/mm³, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 75 000 a ≤100, 000/mm³, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 50 000 a ≤75 000/mm³.

COMFORT-I fue un estudio de doble ciego, aleatorizado y comparado con placebo, realizado en 309 pacientes que eran resistentes al tratamiento disponible o que no podían recibirlo. Los pacientes recibieron Jakavi® o el correspondiente placebo. El criterio principal de eficacia fue la proporción de sujetos que a la semana 24 presentaban una reducción ≥35% del volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante RMN o TC.

Los criterios secundarios fueron, por ejemplo, la duración del mantenimiento de la reducción ≥35% del volumen del bazo con respecto al inicio, la proporción de pacientes que a la semana 24 presentaban una reducción ≥50% en la puntuación total de síntomas con respecto al inicio a juzgar por el diario modificado (v. 2.0) del Formulario de Evaluación de los Síntomas de Mielofibrosis (MFSAF), la variación de la puntuación total de síntomas a la semana 24 con respecto al inicio determinada mediante el diario modificado (v. 2.0) del MFSAF y la sobrevida global.

COMFORT-II fue un estudio abierto, aleatorizado, efectuado en 219 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de Jakavi® o del mejor tratamiento disponible (en proporción 2:1). El mejor tratamiento disponible fue elegido por el investigador de acuerdo con la situación individual de cada paciente. En el grupo del mejor tratamiento disponible, el 47% de los pacientes recibieron hidroxiurea y el 16% de los pacientes tomaron glucocorticoides. El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes que a la semana 48 presentaban una reducción ≥35% del volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante RMN o TC.

Uno de los criterios secundarios del estudio COMFORT-II fue la proporción de pacientes que a la semana 24 presentaban una reducción ≥35% del volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante RMN o TC. Otro criterio secundario fue la duración del mantenimiento de la reducción ≥35% con respecto al inicio en los pacientes que respondían al tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, los datos personales y las características de la enfermedad de los pacientes eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 68 años, el 61% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 54% de ellos, de sexo masculino. La mitad de los pacientes (50%) padecían de mielofibrosis primaria, el 31% sufría de mielofibrosis secundaria a policitemia y el 18% padecía de mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. Veintiuno por ciento (21%) de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos durante el período de 8 semanas de reclutamiento para participar en el estudio. El recuento medio de plaquetas fue de 251 000/mm³. El setenta y seis por ciento de los pacientes eran portadores de la mutación que codificaba la sustitución V617F en la proteína JAK. Los bazos de los pacientes tenían una longitud mediana palpable de 16 cm. Al inicio del estudio, el 37,4% de los pacientes

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

del grupo de Jakavi® sufrían de anemias de Grado 1, el 31,6%, de Grado 2 y el [illegible] Grado 3, mientras que en el grupo del placebo el 35,8% padecían de anemias de Grado 1, el 35,1%, de Grado 2, el 4,6%, de Grado 3, y el 0,7%, de Grado 4. Se describió trombocitopenia de Grado 1 en el 12,9% de los pacientes del grupo de Jakavi® y en el 13,2% de los pacientes del Grupo del placebo.
En el estudio COMFORT-II, los datos personales y las características de la enfermedad de los pacientes eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 66 años, el 52% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 57% de ellos, de sexo masculino. El cincuenta y tres por ciento (53%) de los sujetos padecían de mielofibrosis primaria, el 31% sufría de mielofibrosis secundaria a policitemia vera y el 16% padecía de mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. El 19% de los pacientes fueron considerados "dependientes de transfusiones" al inicio. Los bazos de los pacientes tenían una longitud mediana palpable de 15 cm.
Al inicio del estudio, el 34,2% de los pacientes del grupo de Jakavi® sufrían de anemias de Grado 1, el 28,8%, de Grado 2 y el 7,5%, de Grado 3, mientras que en el grupo del mejor tratamiento disponible el 37% padecieron de anemias de Grado 1, el 27,4%, de Grado 2, el 13,7%, de Grado 3, y el 1,4%, de Grado 4. Se describió trombocitopenia de grado 1 en el 8,2% de los pacientes del grupo de Jakavi® y en el 9,6% de los pacientes del grupo del mejor tratamiento disponible. Los análisis de eficacia del criterio principal de los estudios COMFORT-1 y COMFORT-II se presentan en la Tabla 1. En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción ≥35% del volumen del bazo con respecto al inicio en comparación con el placebo (COMFORT-I) o con el mejor tratamiento disponible (COMFORT-II).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes que presentaba una reducción ≥35% del volumen del bazo a la semana 24 (COMFORT-I) o 48 (COMFORT-II) con respecto al inicio (análisis por IDT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi® (*n*=155)	Placebo (*n*=153)	Jakavi® (*n*=144)	Mejor tratamiento disponible (*n*=72)
Tiempo	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de sujetos con reducción del volumen del bazo ≥35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalo de confianza del 95%	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
Valor de *p*	< 0,0001		< 0,0001	

En el estudio COMFORT-I, el 41,9% de los pacientes del grupo de Jakavi® presentaban una reducción ≥35% del volumen del bazo a la semana 24 con respecto al inicio, frente al 0,7% de los pacientes del grupo del placebo. Una proporción similar de pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción ≥50% en la longitud del bazo palpable.
En el estudio COMFORT-II, el 28,5% de los pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción ≥35% del volumen del bazo a la semana 48 con respecto al inicio, frente a ninguno de los pacientes (0%) del grupo que recibió el mejor tratamiento disponible. Uno de los criterios secundarios fue la proporción de pacientes que presentaban una reducción ≥35% del volumen del bazo a la semana 24 (con respecto al inicio). Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi® igual a 46 (31,9%) presentó dicha reducción, frente a ninguno de los pacientes (0%) del grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (valor de *p* <0,0001).

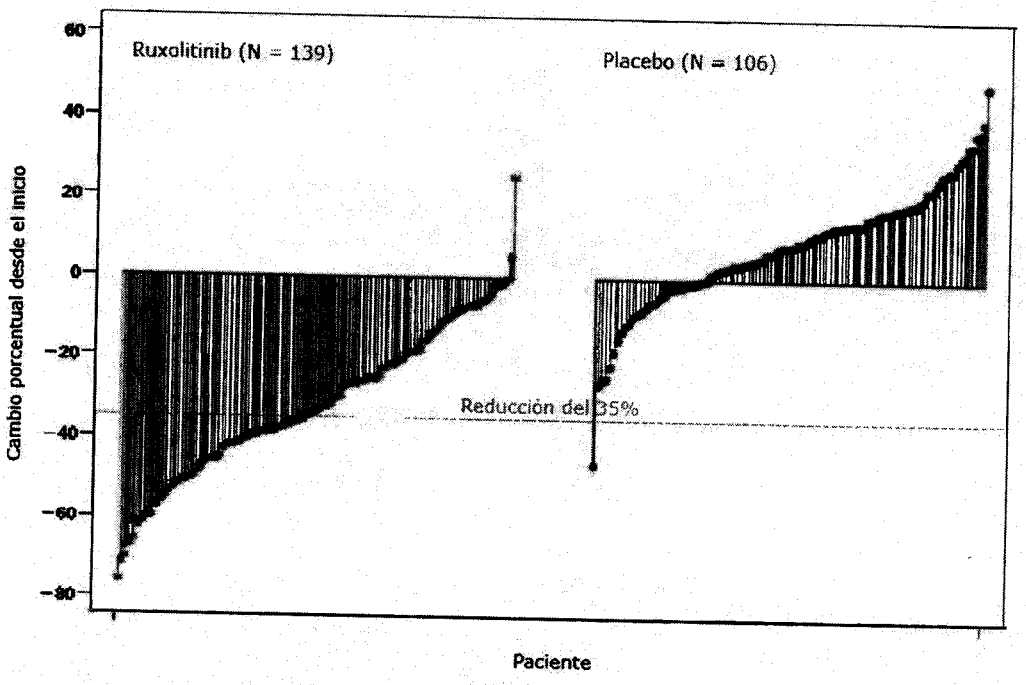
IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT
NOVARTIS DE ARGENTINA S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción ≥ 35% del volumen del bazo con respecto al inicio, con independencia de la presencia o la ausencia de la mutación JAK2V617F o del subtipo de enfermedad (mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática).

La Figura 1 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 en el estudio COMFORT-I. Entre los 139 pacientes del grupo de Jakavi® en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos los pacientes, excepto dos, presentaron algún grado de reducción del volumen del bazo a la semana 24, siendo la reducción mediana del 33%. Entre los 106 pacientes del grupo del placebo en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 24 hubo un aumento mediano del 8,5%.

Figura 1 **Gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 (casos observados) en el estudio COMFORT- I**

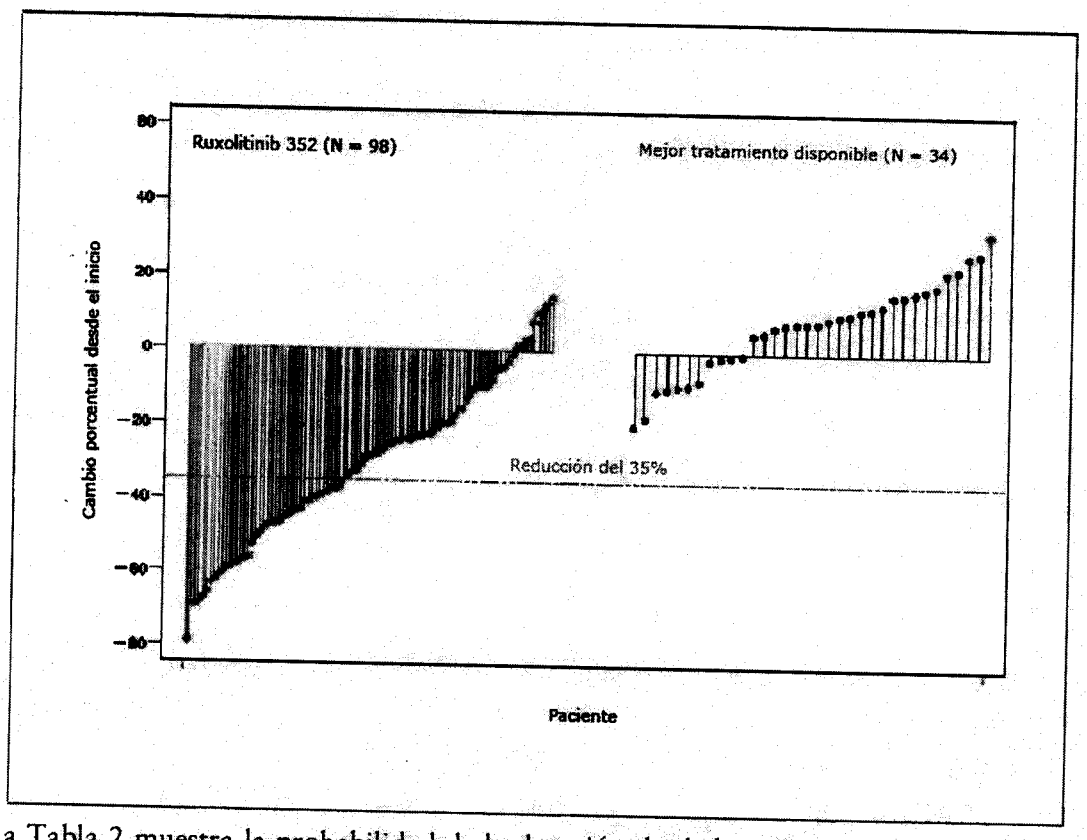


La Figura 2 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 48 en el estudio COMFORT-II Entre los 98 pacientes del grupo de Jakavi® en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 48, la reducción mediana del volumen del bazo a la semana 48 fue del 28%. Entre los 34 pacientes del grupo del mejor tratamiento disponible en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 48, hubo un aumento mediano del 8,5 %.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
A.N.M.A.T. FOLIO 64 SALA DE ENTRADAS

Figura 2 **Gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 48 en el estudio COMFORT-II**



La Tabla 2 muestra la probabilidad de la duración desde la primera reducción ≥35% del volumen del bazo hasta un aumento del 25% con respecto al nadir y la pérdida de la respuesta en los estudios COMFORT-I y COMFORT-II.

Tabla 2 **Análisis de Kaplan-Meier de la duración desde la primera reducción ≥ 35% del volumen del bazo hasta un aumento del 25% con respecto al nadir y la pérdida de la respuesta en los pacientes del grupo de Jakavi® (estudios COMFORT-I y COMFORT-II)**

Estadístico	Jakavi® (COMFORT-I)	Jakavi®(COMFORT-II)
Probabilidad de >12 semanas de duración (IC del 95%)	0,98 (0,89; 1,00)	0,92 (0,82; 0,97)
Probabilidad de duración >24 semanas (IC del 95%)	0,89 (0,75; 0,95)	0,87 (0,76; 0,93)
Probabilidad de >36 semanas de duración (IC del 95%)	0,71 (0,41; 0,88)	0,77 (0,63; 0,87)
Probabilidad de >48 semanas de duración (IC del 95%)	No aplicable	0,52 (0,18; 0,78)

Entre los 80 pacientes que presentaron una reducción ≥35% en cualquier momento del estudio COMFORT-I y los 69 pacientes del estudio COMFORT-II, la probabilidad de que un paciente mantuviera una respuesta a Jakavi® durante por lo menos 24 semanas fue

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

del 89% y del 87% en los estudios COMFORT-I y COMFORT-II, respectivamente. La probabilidad de que se mantuviera una respuesta durante por lo menos 48 semanas fue del 52% en el estudio COMFORT-II.

Jakavi® mejora los síntomas relacionados con la mielofibrosis y la calidad de vida de los pacientes con mielofibrosis (primaria o secundaria a policitemia vera o a trombocitemia idiopática). En el estudio COMFORT-I, los síntomas de mielofibrosis se registraron mediante el diario modificado (v. 2.0) del MFSAF (un diario electrónico que los sujetos completaban todos los días). El cambio con respecto al inicio de la puntuación total a la semana 24 fue uno de los criterios secundarios de este estudio. Una proporción significativamente mayor de sujetos del grupo de Jakavi® presentó una mejora ≥50%, con respecto al inicio, de la puntuación total de síntomas a la semana 24 en comparación con el grupo del placebo (45,9% y 5,3%, respectivamente, p <0,0001 usando la prueba de la ji al cuadrado). En ambos estudios COMFORT-I y COMFORT-II se apreció una mejora de la calidad de vida general al utilizar el cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer). En el estudio COMFORT-I se comparó Jakavi® con placebo al cabo de 24 semanas, y en el estudio COMFORT-II, Jakavi® con el mejor tratamiento disponible al cabo de 48 semanas. Al inicio de ambos estudios, las puntuaciones de las subescalas individuales del QLQ-C30 eran similares en los grupos de Jakavi® y de comparación. A la semana 24 del estudio COMFORT-I, según el QLQ-C30 de la EORTC, el grupo de Jakavi® presentó una mejora significativa de la calidad de vida o del estado de salud general en comparación con el grupo del placebo (cambio medio de +12,3 y -3,4 en los grupos de Jakavi® y del placebo, respectivamente, p <0,0001). A las semanas 24 y 48, el grupo de Jakavi® del estudio COMFORT-II evidenció una tendencia hacia una mejora de la calidad de vida o del estado de salud general mayor que la lograda con el mejor tratamiento disponible –un criterio exploratorio–, lo cual concuerda con los resultados del estudio COMFORT-I.

En COMFORT-I un análisis de mediana de seguimiento de 34.3 meses, la tasa de muerte en pacientes randomizados a la rama ruxolitinib fue 27,1% (42 de 155 pacientes) versus 35,1% (54 de 154) en pacientes randomizados con placebo. Hubo una reducción del 31,3% en el riesgo de muerte en la rama ruxolitinib comparado con placebo (HR 0.687; 95%IC 0.459-1.029; p= 0.0668). En el análisis final, después de una mediana de seguimiento de 61,7 meses, la reducción del riesgo de muerte se mantuvo en 30.7% (HR 0.693; IC del 95%: 0.503, 0.956, p = 0.025).

En COMFORT II un análisis de mediana de seguimiento de 34.7%, la tasa de muerte en pacientes randomizados a ruxolotinib fue 19,9% (29 de 146 pacientes) versus 30,1% (22 de 73 pacientes) en pacientes randomizados a la rama de la Mejor Terapia Disponible (BAT). Hubo una reducción del 52% en el riesgo de muerte en la rama ruxolitinib comparado a la rama BAT (HR 0,48; IC95% 0,28-0,85; p=0,009). En el análisis final, después de una mediana de seguimiento de 55.9 meses, la reducción del riesgo de muerte fue consistente con COMFORT I (HR 0.67, 95% CI 0.44-1.02, p=0.062).

Policitemia vera

Se llevó a cabo un ensayo de Fase III, abierto, aleatorizado, y comparado con tratamiento activo (estudio RESPONSE) en 222 pacientes con policitemia vera que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Ciento diez (110) pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo del ruxolitinib y 112, al grupo del BAT. La dosis inicial de Jakavi® fue de 10 mg dos veces al día. En ciertos pacientes la dosis se ajustó según la tolerancia y la eficacia del medicamento administrándose como máximo 25 mg dos veces al día. El BAT, que el investigador eligió en función del cuadro del paciente, incluía hidroxiurea (59,5%),

Farm. Sergio Imirzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

interferón o interferón pegilado (11,7%), anagrelida (7,2%), pipobromán (1,8%) y observación (15,3%).

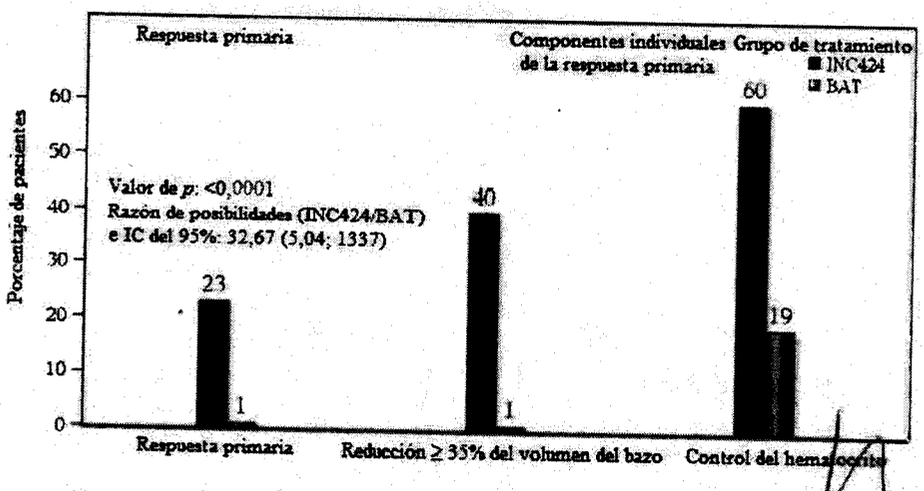
Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre ambos grupos terapéuticos. La edad mediana era de 60 años (intervalo de valores: 33 a 90 años). Los pacientes del grupo del ruxolitinib tenían diagnóstico de policitemia vera desde hacía 8,2 años (mediana de valores) y habían recibido un tratamiento previo con hidroxiurea durante una mediana de 3 años aproximadamente. La mayoría de los pacientes (>80%) habían tenido por lo menos dos flebotomías en las 24 semanas previas a la selección.

El criterio de valoración principal (compuesto) del estudio fue la proporción de pacientes que lograron tanto la «ausencia de necesidad de flebotomía» (control del hematocrito) como una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 32 en comparación con el inicio. La «ausencia de necesidad de flebotomía» se definió como «un hematocrito confirmado >45% que sea mayor que el hematocrito inicial en al menos tres puntos porcentuales, o un HCT confirmado >48%, el que sea menor». Los criterios de valoración secundarios clave fueron la proporción de pacientes que cumplían el criterio principal y permanecían sin signos de progresión a la semana 48, y la proporción de pacientes que lograban una remisión hematológica completa a la semana 32.

El estudio cumplió su objetivo principal y una proporción mayor de pacientes del grupo de Jakavi® alcanzó el criterio principal compuesto, así como cada uno de sus componentes. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi® (el 23%) que del grupo del BAT (0,9%) logró una respuesta primaria (p<0,0001). Se logró el control del hematocrito en el 60% de los pacientes del grupo de Jakavi® y en solo el 18.75% de los pacientes que tomaron el BAT, y se consiguió una reducción ≥35% del volumen del bazo en el 40% de los pacientes que tomaron Jakavi® y en solo el 0,9% de los pacientes del grupo del BAT (Figura 3).

También fueron alcanzados los dos criterios secundarios clave: La proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa fue del 23,6% con Jakavi® y del 8.0% con el BAT (p=0.0013), y la proporción de pacientes que lograron una respuesta primaria duradera a la semana 48 fue del 20% con Jakavi® y del 0,9% con el BAT (p<0,0001).

Figura 3 Pacientes que satisficieron el criterio principal y los componentes del criterio principal a la semana 32



Novartis Farmacéutica S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Reguiatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

La carga sintomática se evaluó usando la puntuación total de síntomas (TSS) del Formulario de Evaluación de los Síntomas de Neoplasias Mieloproliferativas (NMP-SAF), un diario electrónico del paciente que contiene preguntas sobre 14 ítems. A la semana 32, el 49% y el 64% de los pacientes del grupo del ruxolitinib logró una reducción ≥50% en la TSS-14 (TSS basada en 14 ítems) y la TSS-5 (TSS basada en 5 ítems), respectivamente, y solo el 5% y el 11% de los pacientes que recibieron el BAT, respectivamente, lograron tal reducción.

La percepción del beneficio terapéutico se valoró con el cuestionario de Impresión Global del Cambio por parte del Paciente (PGIC). El 66% de los pacientes tratados con ruxolitinib frente a solo el 19% de los del grupo del BAT comunicó una mejoría apenas 4 semanas después de iniciado el tratamiento. La mejoría en la percepción del beneficio terapéutico también fue superior en los pacientes tratados con ruxolitinib a la semana 32 (78% frente al 33%).

Los análisis adicionales del estudio RESPONSE para evaluar la duración de la respuesta se llevaron a cabo en la semana 80 sólo en los pacientes del grupo de Jakavi®. En este grupo de pacientes, el 83% de ellos estaba todavía en tratamiento en la semana 80, al momento del cierre de los datos. De los pacientes que lograron una respuesta primaria en la semana 32, el 80% mantuvo su respuesta durante al menos 48 semanas después de la respuesta inicial. Todos los pacientes que habían alcanzado cada uno de los componentes del criterio principal de valoración, mantuvieron la respuesta del bazo y la probabilidad de mantener el control del hematocrito durante al menos 80 semanas a partir de la respuesta inicial fue del 89%. El 69% de los pacientes que alcanzaron la remisión hematológica completa en la semana 32, mantuvieron esta respuesta durante al menos 48 semanas.

Un segundo estudio de Fase IIIb, abierto, aleatorizado y con control activo (RESPONSE 2) se llevó a cabo con 149 pacientes con policitemia vera que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea, pero sin esplenomegalia palpable. 74 pacientes fueron asignados al azar al grupo de ruxolitinib y 75 pacientes al grupo de BAT. La dosis inicial y el ajuste de la dosis de Jakavi® y el BAT seleccionado por el investigador, fueron similares al estudio RESPONSE. Las características de la demografía basal y de la enfermedad, fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento y similares a la población del estudio RESPONSE. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron el control de HCT (ausencia de elegibilidad para flebotomía) en la semana 28. El criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes que alcanzan la remisión hematológica completa en la semana 28.

RESPONSE-2 ha cumplido su objetivo primario debido a que una mayor proporción de pacientes en el grupo tratado con Jakavi® (62,2%) en comparación con el grupo tratado con BAT (18,7%) alcanzaron el criterio de valoración principal ($p < 0{,}0001$). El criterio de valoración secundario también se alcanzó gracias a que significativamente más pacientes lograron una remisión hematológica completa en el grupo de pacientes tratado con Jakavi® (23,0%) comparado con el grupo tratado con BAT (5,3%; $p = 0{,}0019$). En la semana 28, la proporción de pacientes que lograron una reducción ≥50% en la carga sintomática, medido con TSS del NMP-SAF, fue del 45,3% en el grupo tratado con Jakavi® y el 22,7% en el grupo tratado con BAT.

Datos de toxicidad preclínica

Ruxolitinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y carcinogénesis. Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en estudios de administración de dosis repetidas fueron médula ósea, sangre periférica y tejido linfático.

IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ANMAT FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

En perros se apreciaron infecciones asociadas por lo general a la inmunodepresión. En un estudio de telemetría en perros se apreciaron reducciones de la tensión arterial y aumentos de la frecuencia cardíaca, y en otro estudio de la función respiratoria en ratas se observó una disminución del volumen minuto. Los límites (basados en la $C_{máx}$ del fármaco no unido a proteínas) a un nivel de efecto no adverso, en estudios efectuados en perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la máxima dosis humana recomendada (25 mg dos veces al día). Una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib no reveló efecto alguno.

La administración de ruxolitinib a ratas jóvenes produjo efectos sobre el crecimiento y las medidas óseas. Ruxolitinib se administró diariamente por vía oral con sonda en dosis de 1.5 a 75 mg/kg/día desde el día 7 (el equivalente humano de un recién nacido) hasta el día 63 posparto (pp), 15 mg/kg/día desde el día 14 (el humano equivalente a 1 año de edad) al día 63 pp y 5, 15 y 60 mg/kg/día desde el día 21 (el equivalente humano de 2 a 3 años de edad) al día 63 pp. Las dosis ≥ 30 mg/kg/día (1,200 ng*h/mL basado en ABC libre) dio como resultado fracturas y terminación temprana de los grupos cuando el tratamiento comenzó el día 7 pp. Se observó un crecimiento óseo reducido en dosis ≥ 5 mg/kg/día (≥150 ng*h/mL en ABC libre) cuando el tratamiento comenzó el día 7 pp y en dosis ≥ 15 mg/kg/día (≥ 150 ng*h/ml basado en ABC libre) cuando el tratamiento comenzó el día 14 pp o el día 21 pp. Basado en ABC libre, las fracturas y el crecimiento óseo reducido ocurrieron a exposiciones de 13 y 1,5 veces la exposición en pacientes adultos a la dosis máxima recomendada de 25 mg dos veces al día, respectivamente. Los efectos fueron generalmente más severos cuando la administración cuanto más temprano fue el inicio en el período postnatal. Aparte de los efectos sobre el desarrollo óseo, el perfil de toxicidad en ratas jóvenes fue comparable al observado en ratas adultas.

- Ruxolitinib no fue teratogénico, pero se asoció a un incremento de pérdidas post implantación y a una disminución de los pesos fetales. No se observaron efectos sobre la fecundidad. En un estudio del desarrollo pre y posnatal, no se observaron efectos adversos en los índices de fecundidad ni en los parámetros de sobrevida, crecimiento y desarrollo embriofetales. Ruxolitinib no fue mutagénico ni elastógeno. Tampoco fue carcinógeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2 ni en un estudio de 2 años en ratas.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la supervisión

Hemogramas: antes de iniciar un tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma. Se supervisarán los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se estabilicen las dosis y, después, cuando esté indicado clínicamente (Ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi® en mielofibrosis es de 15 mg administrados por vía oral, dos veces al día, en pacientes con recuento de plaquetas de entre 100 000 y 200 000/mm³, y de 20 mg dos veces al día, en pacientes con recuento de plaquetas >200 000/mm³.

La dosis inicial recomendada de Jakavi® en policitemia vera es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Se dispone de limitada información para recomendar una dosis inicial en pacientes con recuento de plaquetas de entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³. En dichos pacientes, se

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Dir. de Asuntos Reguiatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

recomienda una dosis inicial máxima de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela.

Modificaciones posológicas
La dosis puede ajustarse en función de la seguridad y la eficacia. Debe interrumpirse el tratamiento si los recuentos de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o los recuentos absolutos de neutrófilos, inferiores a 500/mm³.
En policitemia vera, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dl.
En cuanto se hayan restablecido los recuentos sanguíneos por encima de esos valores, el tratamiento puede reanudarse con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.
Si los recuentos de plaquetas descienden por debajo de 100 000/ mm³, considérese la posibilidad de reducir la dosis a fin de evitar la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia.
En policitemia vera, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.
Si la eficacia se considera insuficiente y los recuentos sanguíneos son satisfactorias, la dosis puede incrementarse en 5 mg como máximo dos veces al día, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.
Durante las cuatro primeras semanas de tratamiento no debe aumentarse la dosis inicial y pasado ese período puede aumentarse cada dos semanas (nunca con mayor frecuencia).

Instrucciones para la administración
La dosis máxima de Jakavi® es de 25 mg dos veces al día.
Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescripto.
El tratamiento puede continuarse mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo.
Sin embargo, se debe interrumpir el tratamiento después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o bien una mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento.
Para los pacientes que hayan presentado algún grado de mejoría clínica, se recomienda interrumpir el tratamiento con ruxolitinib si mantienen un aumento en la longitud del bazo de un 40% respecto al tamaño inicial (equivalente aproximadamente a un 25% de aumento en el tamaño del bazo) y no presentan ninguna mejoría adicional tangible en los síntomas relacionados con la enfermedad.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 o fluconazol:
Cuando Jakavi® se administra con inhibidores potentes del CYP3A4 o inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ej. fluconazol), la dosis diaria total de Jakavi® debe reducirse aproximadamente un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. Evitar el uso concomitante de Jakavi® con dosis de fluconazol superior a 200 mg al día (ver "*Interacciones farmacológicas*").
Al instaurar un inhibidor potente del CYP3A4 o inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más frecuente de los

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas vinculadas a Jakavi®.

Poblaciones especiales

Disfunción renal
En pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) la dosis inicial recomendada para pacientes con MF según recuento de plaquetas debe ser reducida en un 50% aproximadamente. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal grave, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes con severo deterioro de la función renal mientras reciben Jakavi®, ya que puede ser necesario reducir la dosis para evitar reacciones adversas severas.
Los datos disponibles para determinar la mejor dosificación para pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis son escasos. En pacientes com MF se recomienda una dosis inicial única de 15 a 20 mg por día, según recuento inicial de plaquetas, y dosis únicas subsecuentes administradas después de cada sesión de diálisis, monitoreando cuidadosamente seguridad y eficacia.
La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia. (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

Disfunción hepática
En pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en el recuento de plaquetas, debe reducirse un 50%. Durante el tratamiento con Jakavi® se debe supervisar con cuidado a los pacientes con diagnóstico de disfunción hepática y puede que sea preciso reducir la dosis del mismo para evitar las reacciones adversas.

Pacientes pediátricos
No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi® en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos
No se recomienda efectuar ajustes adicionales de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Modo de administración
Jakavi® se administra por vía oral, con o sin alimentos

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Disminución de células sanguíneas
El tratamiento con Jakavi® puede provocar reacciones hemáticas adversas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma completo (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
Se ha observado que los pacientes con recuento reducido de plaquetas (<200.000/mm³) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iniguez
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

La trombocitopenia suele ser reversible, y el tratamiento consiste usualmente en la reducción de la dosis o la interrupción temporal de Jakavi®. No obstante, pueden necesitarse transfusiones de plaquetas, si están indicadas clínicamente (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
Los pacientes que presenten anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. En dichos pacientes también debe considerarse la posibilidad de modificar o interrumpir la dosis.
La neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] <500/mm^3) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la interrupción temporal de Jakavi® (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS").
Se deben vigilar los hemogramas completos cuando sea clínicamente conveniente y se debe ajustar la dosis si fuera necesario (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS")

Infecciones
Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas graves en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves. Los médicos deben observar cuidadosamente a los pacientes que reciben Jakavi® para detectar signos y síntomas de infección e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. La terapia con Jakavi® no debe iniciarse hasta que las infecciones graves activas se hayan resuelto.
Se han reportado casos de tuberculosis en pacientes que reciben Jakavi® para tratar la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa o inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales.
El aumento en la carga viral de Hepatitis B (VHB-ADN titulación), con y sin elevación asociada en la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, ha sido reportado en pacientes con infecciones crónica de VHB tomando Jakavi®. No se conoce el efecto de Jakavi® sobre la replicación viral en pacientes con infección crónica de VHB. Los pacientes con infecciones crónicos de VHB deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster
Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los signos y síntomas preliminares del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía progresiva multifocal
Se ha reportado leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar alertas sobre síntomas neurosiquiátricos sugestivos de LPM. Si se sospecha LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado una LMP.

Cáncer de piel no melanocítico
Se ha descripto cáncer de piel no melanocítico (CPNM), incluyendo células basales, células escamosas, y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Jakavi®. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Jorge Mirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

Lipemia anormal / lipemia elavada
El tratamiento con Jakavi® se ha asociado a un aumento en los parámetros lipídicos incluyendo colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos. Se recomienda monitorear los lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal
Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi® en pacientes con disfunción renal grave. En pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en los recuentos plaquetarios (si padecen mielofibrosis). En pacientes con policitemia vera se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis única de 10 mg. Las dosis posteriores para ambos grupos de pacientes (MF y PV) deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática
Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi® en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del fármaco.

Interacciones
Cuando Jakavi® deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4 o inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ej. fluconazol), se ha de reducir la dosis un 50% (para la frecuencia de supervisión, "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "INTERACCIONES").

Efectos de la suspensión de Jakavi®
Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis cuando se interrumpe el tratamiento.

PRECAUCIONES

Interacciones

Agentes que pueden alterar la concentración plasmática de ruxolitinib
Inhibidores potentes del CYP3A4: En sujetos sanos que recibieron ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el ABC de Jakavi® aumentó un 91% y la vida media se prolongó de 3,7 horas a 6,0 horas.
Cuando Jakavi® se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse un 50%.
Es necesario vigilar estrechamente la aparición de citopenias y ajustar la dosis del paciente con arreglo a la seguridad y a la eficacia (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
Inhibidores leves o moderados del CYP3A4: En sujetos sanos que recibieron la eritromicina (un inhibidor moderado del CYP3A4) en dosis de 500 mg dos veces al día durante cuatro días, el ABC de Jakavi® aumentó un 27%.
No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi® se administra junto con inhibidores leves o moderados del CYP3A4 (como eritromicina). Es necesario vigilar estrechamente la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

aparición de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado del CYP3A4.

<u>Inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ej. Fluconazol):</u> Basándose en modelos in silico se predice un aumento en el ABC de ruxonitilib de 2.9 veces y 4.3 veces cuando se co-administra con 200 mg y 400 mg de fluconazol, respectivamente. Una reducción de la dosis del 50% se debe considerar cuando se utilizan medicamento que son inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4. Evitar el uso concomitante de Jakavi® con dosis de fluconazol superior a 200 mg por día.

<u>Inductores del CYP3A4:</u> No se recomienda el ajuste de la dosis cuando se inicia un tratamiento con un inductor del CYP3A4. Cabe la posibilidad de aumentar gradualmente la dosis de Jakavi® si la efectividad terapéutica disminuye durante un tratamiento con dichos inductores.

En sujetos sanos que recibieron rifampicina (un inductor potente del CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el AUC de Jakavi® (después de la administración de una dosis única) disminuyó un 71% y la vida media se redujo de 3,3 a 1,7 horas. Se apreció un aumento de la cantidad relativa de metabolitos activos con respecto al compuesto original.

<u>Glucoproteína P y otros transportadores:</u> No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi® se administra con sustancias que interactúan con la glucoproteína P y otros transportadores.

Otras interacciones farmacológicas estudiadas

<u>Sustratos del CYP3A4:</u> Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi® carece de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con el midazolam (un sustrato del CYP3A4).

<u>Anticonceptivos orales:</u> Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi® no afecta la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, no se prevé que la coadministración de ruxolitinib afecte la eficacia anticonceptiva de dicha asociación.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad de procrear

Las mujeres en edad de procrear deben tomar las precauciones necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento.

En caso de embarazo, se deben sopesar los riesgos y los beneficios para la persona en cuestión y se debe brindar un cuidadoso asesoramiento sobre los riesgos que puede correr el feto usando los datos disponibles más recientes.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados con Jakavi® en mujeres embarazadas.

Los estudios de desarrollo embriofetal con ruxolitinib en ratas y conejos no arrojaron indicios de teratogenia. El ruxolitinib fue embriotóxico y fetotóxico en ratas (se registraron aumentos de pérdidas post-implantacionales y reducciones del peso fetal (Ver "*Datos de toxicidad preclínica*").

Se desconoce el riesgo para el ser humano. No se recomienda el uso de Jakavi® durante la gestación.

Lactancia

Las mujeres que toman Jakavi® no deben amamantar.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Inurrieta
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 74 MESA DE ENTRADAS

Ruxolitinib y sus metabolitos se eliminan en la leche de ratas lactantes en una concentración 13 veces mayor que la concentración plasmática materna. No se sabe si ruxolitinib pasa a la leche humana.

Fertilidad
No se dispone de datos sobre los efectos del ruxolitinib en la fecundidad humana. En estudios en animales, no se observaron efectos sobre la fecundidad o la función reproductora de las ratas machos o hembras. En un estudio pre y posnatal en ratas, tampoco se observó afectación de la fecundidad de las crías de la primera generación (ver "*Datos de toxicidad preclínica*").

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas
No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico
La seguridad del producto se analizó en un total de 982 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi® en estudios de Fase II y III.

Mielofibrosis
En los dos estudios fundamentales randomizados, COMFORT-I y COMFORT-II, la mediana de duración de la exposición a Jakavi® de 301 pacientes fue de 10.8 meses (entre 0.3 semanas y 23.5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68.4%) recibieron tratamiento durante 9 meses como mínimo. De los 301 pacientes expuestos, 111 (36,9%) presentaban un recuento inicial de plaquetas de entre 100 000/mm^3 y 200 000/mm^3, y 190 de ellos (63,1%), un recuento >200 000/mm^3.
En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las náuseas y los vómitos.
Entre las reacciones hemáticas (de cualquier grado CTCAE: Criterios de terminología común para reacciones adversas) figuran casos de anemia (82.4%), trombocitopenia (69.8%) y neutropenia (16.6 %).
La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.
Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (21.6%), los mareos (15.3%) y las cefaleas (14.0%)
Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).
En los estudios clínicos de Fase III, hubo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos en el 9,6% de los pacientes, con independencia de la causalidad.
Los datos de seguridad a largo plazo surgen de dos estudios pivotales de fase III que evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, incluyendo los datos de pacientes asignados inicialmente al azar a ruxolitinib (n=301; exposición de 0,3 a 68,1 meses, exposición media de 33,4 meses) y los pacientes que cruzaron de placebo a ruxolitinib (n=156; exposición: 0,5 a 59,8 meses de exposición, mediana 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Minizian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir la terapia debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi® se evaluó en 184 pacientes con policitemia vera de 2 ensayos de Fase III (estudio RESPONSE) y de Fase III b (estudio RESPONSE-2), aleatorizados, sin enmascaramiento y comparativos con el tratamiento activo. A continuación, se describen las reacciones adversas registradas en el período de estudio (hasta la semana 32 para RESPONSE y hasta la semana 28 para RESPONSE-2) con una exposición similar al ruxolitinib o al mejor tratamiento disponible. La media de la duración de la exposición a Jakavi® durante los periodos de los estudios aleatorizados fue de 7,85 meses (rango de 0,03 a 7,85 meses).

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 2,2% de los pacientes.

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron: anemia (40,8%) y trombocitopenia (16,8%). Se notificó anemia o trombocitopenia de Grado 3 y 4 en el 1,1% o 3,3% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron: mareos (9,2%), constipación (8,7%) e hipertensión (6,5%).

Las tres anomalías de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron aumento de aspartato-aminotransferasa (26,1%), aumento de alanina-aminotransferasa (22,3%) y hipercolesterolemia (20,7%). Todas eran de Grado 1 a 2, salvo un único episodio de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de Grado 3.

La seguridad a largo plazo fue evaluada utilizando datos de 367 pacientes con Policitemia vera tratados con ruxolitinib en dos estudios de Fase III, incluyendo los datos de pacientes inicialmente asignados al azar al tratamiento con ruxolitinib (n=184; exposición 0.03 a 43.5 meses, mediana de exposición 18.9 meses) y pacientes que recibieron ruxolitinib después de pasar del grupo control (n= 149, exposición 0.2 a 33.5 meses, mediana de exposición 12.0 meses): Con una exposición más larga, la frecuencia acumulada de reacciones adversas aumentó, pero no surgieron nuevos hallazgos de seguridad. Al controlar la exposición, las tasas de reacciones adversas fueron generalmente comparables a las observadas durante los períodos iniciales de los estudios aleatorizados.

Resumen tabulado de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descriptas en los ensayos clínicos (Tabla 3) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (Grado 1 = leve, Grado 2 = moderado, Grado 3 = grave y Grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Novartis Argentina S.A.
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

Tabla 3 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de Fase III (COMFORT-I y COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y Grado según los CTCAE	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias[1]	Muy frecuente	Frecuente
Neumonia[1]	Frecuente	–
Herpes zóster[1]	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia[2]		
CTCAE [1], Grado 4 (<6,5g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, Grado 3 (<8,0 – 6,5g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier Grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia[2]		
CTCAE, Grado 4 (<25,000/mm³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, Grado 3 (50 000 – 25 000/mm³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier Grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia[2]		
CTCAE, Grado 4 (<500/mm³)	Frecuente	–
CTCAE, Grado 3 (<1000 – 500/mm³)	Frecuente	–
CTCAE, cualquier Grado	Muy frecuente	–
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso[1]	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia [2]		
CTCAE, Grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia[2]		
CTCAE, Grado 1	–	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos[1]	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea[1]	Muy frecuente	–
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia[1]	Frecuente	–
Constipación[1]	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Apoderado

Reacciones adversas y Grado según los CTCAE[3]	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Aumento de alanina-aminotransferasa[2]		
CTCAE, Grado 3 (> 5x – 20 x ULN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier Grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa[2]		
CTCAE, cualquier Grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis[1]	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión[1]	–	Frecuente

[1] Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos.
[2] Frecuencia basada en cifras de laboratorio.
[3] Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; Grado 1=leve, Grado 2= moderado, Grado 3=grave, Grado 4=potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores.
* La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (*n*=4755)

Al discontinuar el tratamiento, los pacientes con MF pueden volver a presentar síntomas de mielofibrosis tales como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre MF, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis regresó paulatinamente a su nivel inicial en un plazo de 7 días después de la interrupción del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas específicas

Anemia

En los estudios clínicos de Fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de Grado 2 o superior (CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi®, las disminuciones medias de hemoglobina alcanzaron un nadir de casi 15 a 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego se recuperaron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado estacionario de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi® y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi® y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible.

Durante el período aleatorizado en los estudios RESPONSE y RESPONSE-2, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con policitemia vera (40,8%) en comparación con el 82,4% en los pacientes con MF. La frecuencia de eventos de Grado 3 o 4 según CTCAE

IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Tecnico M.N. 11521
Apoderado

fue de 1.1% en pacientes con policitemia vera, mientras que en pacientes con mielofibrosis, la frecuencia fue 42,5%.

Trombocitopenia
En los pacientes con MF que presentaron trombocitopenias de Grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la trombocitopenia fue de aproximadamente 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir la administración de la misma. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación del recuento de plaquetas por encima de los 50 000/mm^3 fue de 14 días. Durante el periodo de randomización se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi® y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se retiró el tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi® y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con recuento de plaquetas entre 100 000/mm^3 y 200 000/mm^3 antes de instaurar Jakavi® tuvieron una mayor frecuencia de trombocitopenias de Grado 3 o 4 que los que tenían recuento de plaquetas >200 000/mm^3 (64,2% frente a 35,4%)
Durante el período aleatorizado en los estudios RESPONSE y RESPONSE-2, el porcentaje de pacientes que presentó trombocitopenia fue menor en aquellos con policitemia vera (16.8%) que aquellos con mielofibrosis (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (Grado 3 o 4 según CTCAE) fue menor en los pacientes con policitemia vera (3.3%) que en aquellos con mielofibrosis (11,6%).

Neutropenia
En los pacientes con MF que presentaron neutropenias de Grado 3 o 4 en los estudios clínicos de Fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas aproximadamente. Durante el periodo de aleatorización de los estudios se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenias en el 1,3% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de ese trastorno.
Durante el período aleatorizado de los estudios RESPONSE y RESPONSE-2 de PV, se observó neutropenia en 3 pacientes (1.6%), uno fue neutropenia de Grado 4 según CTCAE.

Infecciones urinarias
El 1,0% de los pacientes con MF de los estudios clínicos de Fase III presentaron infecciones de Grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se notificó septicemia de origen urinario (urosepsis) en el 1,0% de los pacientes y una infección renal en 1 paciente.
Durante el período aleatorizado de los estudios RESPONSE y RESPONSE-2 de PV, se observó un caso de infección de las vías urinarias (0.5%), de Grado 3 a 4.

Herpes zóster
El porcentaje de casos de herpes zóster fue similar en los pacientes con policitemia vera (4.3%) que en los pacientes y con mielofibrosis (4,0%). Hubo un informe de neuralgia postherpética de Grado 3 y 4 en pacientes con policitemia vera.

Información para profesionales médicos
El producto Jakavi® cuenta con Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Minitzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 79 MESA DE ENTRADAS

SOBREDOSIFICACIÓN
No se conoce ningún antídoto contra la sobredosificación de ruxolitinib (Jakavi®). Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Las dosis superiores a las dosis repetidas recomendadas se asocian a una mayor mielosupresión (por ejemplo, leucopenia, anemia y trombocitopenia). Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado.
No cabe esperar que la hemodiálisis fomente la eliminación del ruxolitinib.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIÓN
Envase contenido 60 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.074
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Sin TACC

CDS: 16-Apr-2018
Tracking number: 2018-PSB/GLC-0930-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Contador Público Nacional M.N. 1162
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Enero de 2019

Referencia: Prospectos 4683-18-2 Certificado N°57074

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.02 16:31:35 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.02 16:31:36 -03'00'