



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **5345**

BUENOS AIRES, **22 AGO 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007645-13-1 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 para la Especialidad Medicinal denominada JAKAVI / RUXOLITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

5345

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada JAKAVI / RUXOLITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg - 15 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 57.074 y Disposición Nº 1776/13, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 35 a 109.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1776/13 los prospectos autorizados por las fojas 35 a 59, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5345**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.074 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007645-13-1

DISPOSICIÓN Nº

5345

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

META.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5345**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.074 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: JAKAVI / RUXOLITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg - 15 mg - 20 mg.-

§ Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1776/13.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019318-12-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1776/13.-	Prospectos de fs. 35 a 109, corresponde desglosar de fs. 35 a 59.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Moa
9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización N° 57.074 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
22 AGO 2013
días.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007645-13-1

DISPOSICIÓN N° **5345**

Js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

↻
ma

5345



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO
Novartis

**JAKAVI®
RUXOLITINIB**

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

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® 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, hidroxipropilcelulosa 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

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de protein quinasa. Cód. ATC: L01X E18

INDICACIONES

Jakavi® está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción (MA)

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas de la familia Jano (JAK) JAK1 y JAK2 (valores de CI₅₀ 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 citocinas 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

MAA

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iminzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

citocinas 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 supervivencia de células malignas.

Se sabe que la mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa (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 citocinas 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, con independencia del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F.

El ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares, dependientes de citocinas, de neoplasias malignas hemáticas, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citocinas 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 citocinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF- α , IL-6) y dio lugar a una supervivencia murina significativamente mayor en dosis que no produjeron efectos mielodepresores.

Propiedades farmacodinámicas

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citocinas, en la sangre de los sujetos sanos y pacientes con mielofibrosis [23]. 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 los sujetos sanos como en los pacientes con mielofibrosis, lo cual indica que no se produce una acumulación de compuesto original ni de metabolitos activos.

En los sujetos con mielofibrosis, las elevaciones iniciales de los marcadores de la inflamación asociados a síntomas generales, como el TNF alpha, la IL-6 y la CRP, disminuyeron 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 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 (que es una dosis supraterapéutica), lo cual indica que el ruxolitinib carece de efectos sobre la repolarización cardíaca.

Ensayos clínicos

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 esplenomegalias palpables 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), 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 (disminución del peso, fiebre, sudores nocturnos) anemia (hemoglobina <10 g/dl), leucocitosis (antecedentes de cifras leucocíticas >25 x 10⁹/l) y

blastos circulantes $\geq 1\%$. La dosis inicial de Jakavi® se basó en la cifra de plaquetas. Los pacientes con cifras trombocíticas de entre 100 000 y 200 000/mm³ recibieron inicialmente 15 mg de ruxolitinib (Jakavi®) dos veces al día y los que tenían cifras trombocíticas $>200\ 000/\text{mm}^3$ 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 cifras trombocíticas de 100 000 a $\leq 125\ 000/\text{mm}^3$, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 75 000 a $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 50 000 a $\leq 75\ 000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I fue un estudio de doble enmascaramiento, aleatorizado y comparativo 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 $\geq 35\%$ del volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC.

Los criterios secundarios fueron, por ejemplo, la duración del mantenimiento de la reducción $\geq 35\%$ del volumen del bazo con respecto al inicio, la proporción de pacientes que a la semana 24 presentaban una reducción $\geq 50\%$ 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 supervivencia general.

COMFORT-II fue un estudio sin enmascaramiento, 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 $\geq 35\%$ del volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC.

Uno de los criterios secundarios del estudio COMFORT-II fue la proporción de pacientes que a la semana 24 presentaban una reducción $\geq 35\%$ del volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC. Otro criterio secundario fue la duración del mantenimiento de la reducción $\geq 35\%$ 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 (21%) de los pacientes recibieron transfusiones eritrocíticas durante el período de 8 semanas de reclutamiento para participar en el estudio. La cifra mediana 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 del grupo de Jakavi® sufrían de anemias de grado 1, el 31,6%, de grado 2 y el 4,5%, de 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 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 bazo 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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$	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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$ en la longitud del bazo palpable.

En el estudio COMFORT-II, el 28,5% de los pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$ del volumen del bazo a la semana 24 (con respecto al inicio).

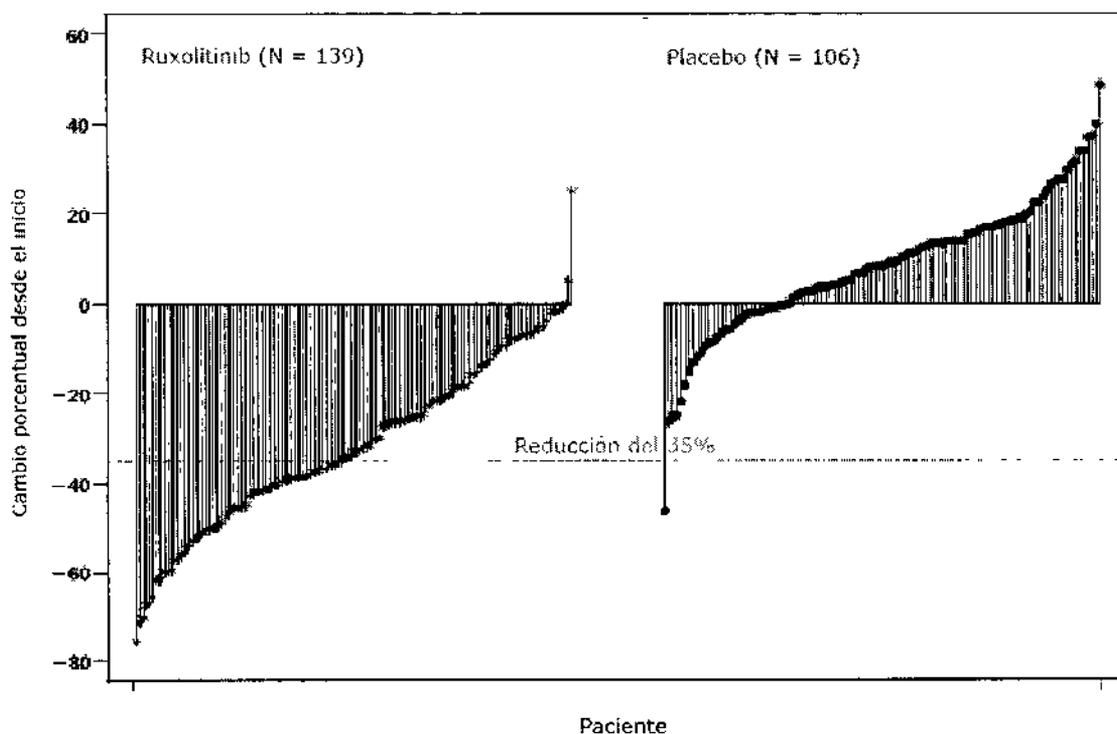
H.8.2

significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi® igual a 46 (31,9%) presentaron dicha reducción, frente a ninguno de los pacientes (0%) del grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (valor de $p < 0,0001$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción $\geq 35\%$ 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

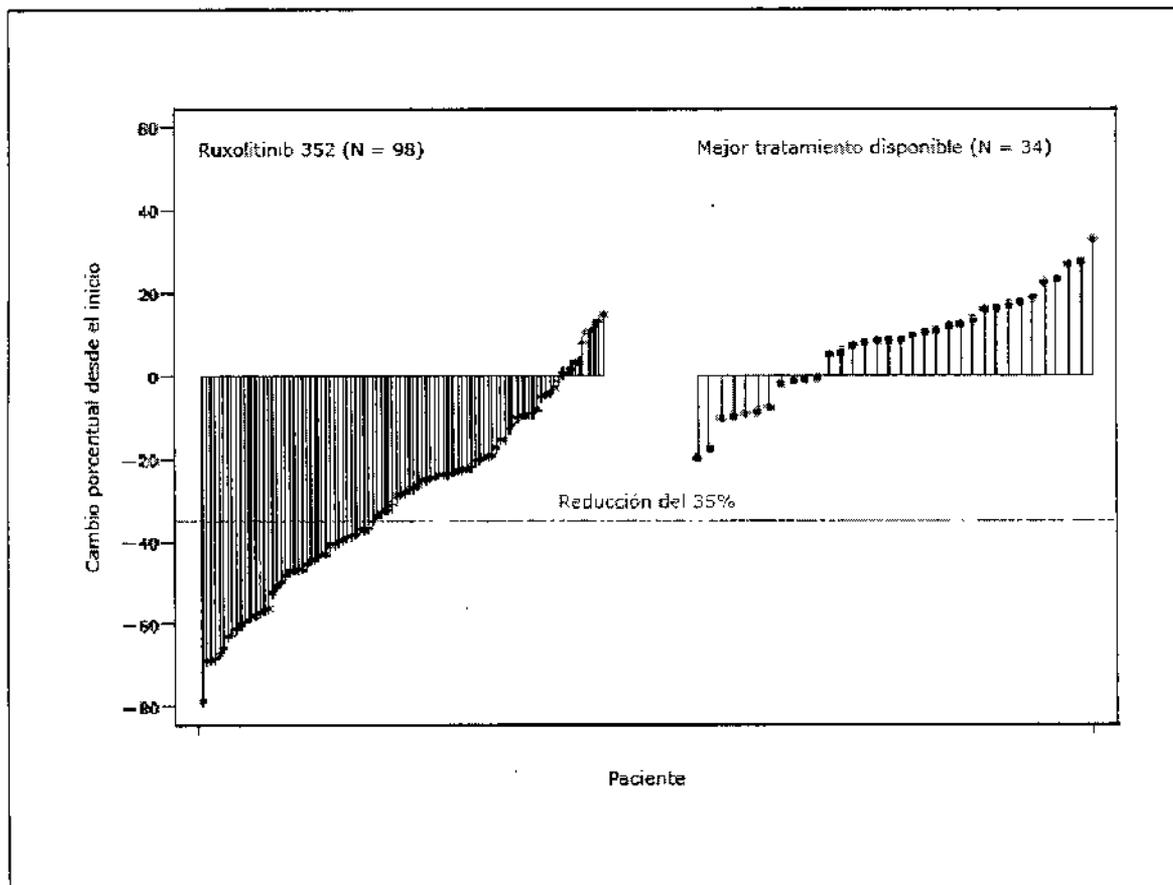


La Figura 2 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 48 en el estudio COMFORT-II. Entre los 98 pacientes del grupo de Jakavi® en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 48, la reducción mediana del volumen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

MCA

Figura 1

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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$ 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)

MCA

[Handwritten Signature]
Nevartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Entre los 80 pacientes que presentaron una reducción $\geq 35\%$ en cualquier momento del estudio COMFORT-I y los 69 pacientes del estudio COMFORT-II, la probabilidad que un paciente mantuviera una respuesta a Jakavi® durante por lo menos 24 semanas fue del 89% y del 87% en los estudios COMFORT-I y COMFORT-II, respectivamente, y 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 a diario). 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 $\geq 50\%$, 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 χ^2 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 el 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 102 semanas mostró que 27 de 155 pacientes randomizados a ruxolitinib y 41 de 154 pacientes randomizados a placebo murieron. Esto representa un beneficio en la sobrevida general (SG) en favor de ruxolitinib (HR = 0.58; 95% IC, 0.36-0.95. [32]

En COMFORT II un análisis de mediana de seguimiento de 112 semanas mostró que el 14% (20 de 146 pacientes randomizados a ruxolitinib) y 22% (16 de 73 pacientes randomizados a la mejor terapia disponible) murieron. Los pacientes randomizados a ruxolitinib mostraron SG más larga que aquellos randomizados a BAT (HR= 0.51; 95%IC, 0.27-0.99).

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 los estudios clínicos, ruxolitinib se absorbió rápidamente después de la administración oral y alcanzó su concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) 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 mayor. 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 cetógena. La $C_{máx}$ media disminuyó moderadamente (un 24%) pero el ABC medio permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) durante la administración con una comida cetógena.

Distribución

En los pacientes con mielofibrosis, el volumen aparente de distribución en el estado estacionario es de 53-65 l. *In vitro*, casi el 97% del ruxolitinib presente en concentraciones de interés clínico se fija a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Un estudio de distribución cuantitativa por autorradiografía del 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 interés clínico, 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 semivida de eliminación media del ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente.

Linearidad o no linearidad

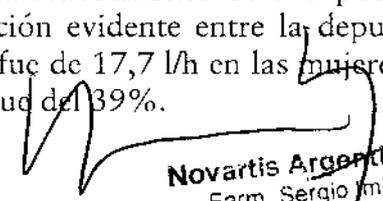
La proporcionalidad a la dosis fue demostrada en los estudios de administración de dosis únicas y repetidas.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, el sexo biológico o la raza

No se observaron diferencias significativas 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 apreció 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%.

100x


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Ymirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

5345



Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis única de 25 mg de ruxolitinib, la farmacocinética de los sujetos que padecían diversos grados de disfunción renal y de los sujetos con función renal normal fue similar. No obstante, los AUC plasmáticos de los metabolitos del ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal y de 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 los pacientes con nefropatía terminal se recomienda modificar la pauta posológica (Ver "POSOLÓGIA/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 los 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 los pacientes con disfunción hepática, la semivida de eliminación terminal fue mayor que en los testigos sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con disfunción hepática (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Datos de toxicidad preclínica

Ruxolitinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y carcinogenesis. Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en los estudios de administración de dosis repetidas fueron la médula ósea, la sangre periférica y el tejido linfático. En los 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 $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco no unido a proteínas) con los no se produjeron efectos adversos en los 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.

El ruxolitinib no fue teratógeno, pero se asoció a un incremento de pérdidas postimplantacionales 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 supervivencia, crecimiento y desarrollo embrionarios. Ruxolitinib no fue mutagénico ni elastógeno. Tampoco fue carcinógeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2.

MIA

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Urizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

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 establezcan las dosis y, después, cuando esté indicado clínicamente (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi® es de 15 mg administrados por vía oral, dos veces al día, en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000 y 200 000/mm³, y de 20 mg dos veces al día, en los pacientes con cifras de plaquetas >200 000/mm³. Se dispone de limitada información para recomendar una dosis inicial en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³. En dichos pacientes, se 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 las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos, inferiores a 500/mm³. En cuanto se hayan restablecido las cifras de plaquetas y de neutrófilos 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 las cifras 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.

Si la eficacia se considera insuficiente y las cifras de plaquetas y de neutrófilos son satisfactorias, la dosis puede incrementarse en 5 mg como máximo 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).

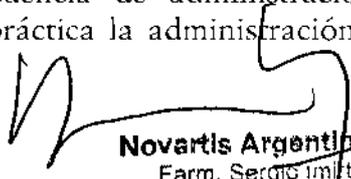
La dosis máxima de Jakavi® es de 25 mg dos veces al día.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4:

Cuando Jakavi® se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, 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.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imiltzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Al instaurar un inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de las magnitudes hemáticas y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas vinculadas a Jakavi®.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse un 50%. El paciente a quien se diagnostique una disfunción renal grave durante el tratamiento con Jakavi® debe ser objeto de una cuidadosa observación y puede que sea preciso reducir la dosis para evitar las reacciones adversas.

Los datos de que se dispone para determinar las opciones posológicas óptimas para los pacientes con nefropatía terminal en diálisis son insuficientes. Los datos recabados en esta población indican que los pacientes en diálisis deben recibir una dosis única inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas ulteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra 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 los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

No se recomienda efectuar ajustes adicionales de la dosis en los 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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($< 200\ 000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

5345



El tratamiento de la trombocitopenia suele ser reversible y 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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. En dichos pacientes también debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] <500/mm³) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la interrupción temporal de Jakavi® (Ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "REACCIONES ADVERSAS").

Se deben vigilar los hemogramas completos cuando sea clínicamente conveniente y se debe ajustar la dosis si fuera necesario (Ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "REACCIONES ADVERSAS").

Infecciones

Se debe evaluar el riesgo de que el paciente padezca bacteriemia, micobacteriosis, micosis y virosis graves. Se han reportado casos de tuberculosis en pacientes recibiendo Jakavi® para tratar la mielofibrosis. Se debe tener precaución con la posibilidad de tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi® no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi® por si éstos padecen signos y síntomas de infección y han de instaurar el tratamiento adecuado de inmediato (Ver "REACCIONES ADVERSAS").

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

Ha sido reportada leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM) con ruxolitinib para el tratamiento de la mielofibrosis. Los médicos deben estar alertas sobre síntomas neuropsiquiátricos sugestivos de LPM.

Poblaciones especiales

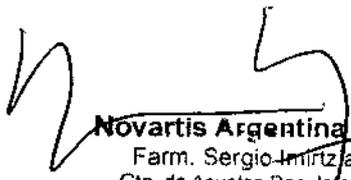
Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi® en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con nefropatía terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas y las dosis únicas posteriores se administrarán únicamente después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del fármaco.

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.

hrr


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzjan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Interacciones

Cuando Jakavi® deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50% (para la frecuencia de supervisión, "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "INTERACCIONES").

Efectos de la retirada

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

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Interacciones que obligan a reducir la dosis

Inhibidores potentes del CYP3A4: En los 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 semivida 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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Otras interacciones que se deben tomar en consideración

Inhibidores leves o moderados del CYP3A4: En los sujetos sanos que recibieron la eritromicina (un inhibidor moderado del CYP3A4) en dosis de 500 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC de Jakavi® aumentó un 27%.

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi® se administre junto con inhibidores leves o moderados del CYP3A4 (como eritromicina). Es necesario vigilar estrechamente la aparición de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado del CYP3A4.

Inductores del CYP3A4: No se recomienda el ajuste de la dosis cuando se inicie 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 los 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 semivida 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.

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

MA

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Amadorian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



53/4 5

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 embrionario 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.

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.

Fecundidad

No se dispone de datos sobre los efectos del ruxolitinib en la fecundidad humana. En los 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.

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

El perfil toxicológico de Jakavi® se ha evaluado en 617 pacientes tratados en 6 estudios en los que participaron sujetos con mielofibrosis, cáncer de próstata, mieloma múltiple, trombocitemia idiopática y policitemia vera. En el programa de estudios clínicos, se evaluó la gravedad de las reacciones adversas aplicando los Criterios Terminológicos Habituales para Acontecimientos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

En los dos estudios fundamentales, COMFORT-I y COMFORT-II, la exposición mediana de 301 pacientes a Jakavi® fue de 9,6 meses (entre 2 semanas y 17 meses). La mayoría de los pacientes (el 55,8%) recibieron tratamiento durante 9 meses como mínimo. De los

301 pacientes expuestos, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra >200 000/mm³.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las náuseas y los vómitos.

Entre las reacciones hemáticas (de cualquier grado CTCAE) figuran casos de anemia (81,7%), trombocitopenia (67,4%) y neutropenia (15,3 %).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (18,6%), los mareos (14,0%) y las cefaleas (12,6%)

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (26,2%) y de aspartato-aminotransferasa (18,6%) y la hipercolesterolemia (16,6%).

En los estudios clínicos de Fase III, hubo que interrumpir el tratamiento debido a acontecimientos adversos en el 9,6% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Resumen tabulado de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Porcentaje de pacientes que padecieron reacciones adversas en los estudios clínicos¹⁾

Reacciones adversas y grado según los CTCAE	Comfort 1		Comfort 2		Total con Ruxolitinib n=301	Categoría de frecuencia
	Ruxolitinib n=155	Placebo n=151	Ruxolitinib n=146	Mejor tratamiento disponible n=73		
	%	%	%	%	%	
Infecciones e infestaciones						
Infecciones en vías urinarias ¹	9,0	5,3	14,4	6,8	11,6	Muy frecuente
Herpes zóster ¹	1,9	0,7	4,8	0	3,3	Frecuente
Tuberculosis	0,6	0	1,4	0	1	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia ²						
CTCAE ³ , grado 4 (<6,5g/dl)	11,0	2,6	8,2	9,6	9,6	Frecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 - 6,5g/dl)	31,6	12,6	30,1	11,0	30,9	Muy frecuente
CTCAE, cualquier grado	81,9	41,7	81,5	49,3	81,7	Muy frecuente
Trombocitopenia ²						

5345



Reacciones adversas y grado según los CTCAE	Comfort 1		Comfort 2		Total con Ruxolitini b n=301	Categoría de frecuencia
	Ruxolitini b n=155	Placebo n=151	Ruxolitini b n=146	Mejor tratamiento disponible n=73		
	%	%	%	%	%	
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	3,9	0	2,1	2,7	3,0	Frecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	9,0	1,3	6,2	4,1	7,6	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	68,4	19,2	66,4	26,0	67,4	Muy frecuente
Neutropenia²						
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	1,9	1,3	2,7	1,4	2,3	Frecuente
CTCAE, grado 3 (<1000 – 500/mm ³)	4,5	0,7	3,4	0	4,0	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	18,1	4,0	12,3	8,2	15,3	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Aumento de peso ¹	7,1	1,3	9,6	0	8,3	Frecuente
Hipercolesterolemia ^{2,4} CTCAE, cualquier grado	17,4	0,7	15,8	6,8	16,6	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Mareo ¹	18,1	7,3	9,6	8,2	14,0	Muy frecuente
Cefalea ¹	14,8	5,3	10,3	4,1	12,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Flatulencia ¹	5,2	0,7	1,4	0	3,3	Frecuente
Trastornos hepatobiliares						
Aumento de alanina-aminotransferasa ^{2,5}						
CTCAE, grado 3 (> 5x – 20 x LSN)	1,3	0	1,4	0	1,3	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	27,1	7,9	25,3	6,8	26,2	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ^{2,5}						Muy frecuente
CTCAE, cualquier grado	18,1	6,6	19,2	2,7	18,6	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Equimosis ¹	23,2	14,6	13,7	5,5	18,6	Muy frecuente

¹ Frecuencia basada en datos sobre acontecimientos adversos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Miluzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico
Apoderado

Reacciones adversas y grado según los CTCAE	Comfort 1		Comfort 2		Total con Ruxolitini b n=301	Categoría de frecuencia
	Ruxolitini b n=155	Placebo n=151	Ruxolitini b n=146	Mejor tratamiento disponible n=73		
	%	%	%	%	%	
<p>² Frecuencia basada en cifras de laboratorio.</p> <p>-Un sujeto que padece varias veces la misma reacción adversa se cuenta solo una vez en la categoría de reacción adversa correspondiente.</p> <p>-Las reacciones adversas notificadas ocurrieron durante el tratamiento o en los 28 días posteriores a la finalización del mismo.</p> <p>³ Criterios Terminológicos Habituales para Acontecimientos Adversos (CTCAE), versión 3.0; Grado 1=leve, Grado 2= moderado, Grado 3=grave, grado 4=potencialmente mortal o incapacitante.</p> <p>⁴ En los estudios clínicos de fase III no se observó hipercolesterolemia de grado 3 o 4 (CTCAE).</p> <p>⁵ En los estudios clínicos de fase III no se observaron aumentos de grado 4 (CTCAE) de la alanina-aminotransferasa, ni aumentos de grado 3 o 4 (CTCAE) de la aspartato-aminotransferasa</p> <p>LSN = límite superior del intervalo normal de valores.</p> <p>-Un sujeto que padece varias veces la misma reacción adversa se cuenta solo una vez en la categoría de reacción adversa correspondiente.</p> <p>-Las reacciones adversas notificadas ocurrieron durante el tratamiento o en los 28 días posteriores a la finalización del mismo.</p>						

Al retirar el tratamiento, los pacientes pueden volver a padecer síntomas de mielofibrosis tales como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos, 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, 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.

MFA

5374 5



Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenias 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 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 de las cifras de plaquetas por encima de los 50 000/mm³ fue de 14 días. 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 cifras de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³ antes de instaurar Jakavi® tuvieron una mayor frecuencia de trombocitopenias de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm³ (64,2% frente a 35,4%)

Neutropenia

En los pacientes que padecieron 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. Se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutrocitopenias en el 1,3% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Infecciones en las vías urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de Fase III padecieron 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.

Herpes zóster

Se registró una infección por herpes zóster, de grado 3 o 4, en 1 paciente de los estudios clínicos de Fase III.

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

SOBREDOSIFICACION

No se conoce ningún antídoto contra las 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 mielodepresión (por ejemplo, leucocitopenia, 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

hca

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11.621
Apoderado

5345



PRESENTACION

Envase contenido 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

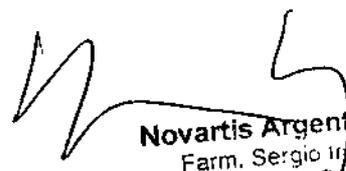
NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Última revisión: 06/05/2013

hrr


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

5345



INFORMACION PARA EL PACIENTE

JAKAVI®
RUXOLITINIB

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

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® 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, hidroxipropilcelulosa 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

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Si tiene dudas, por favor, pregunte al médico .

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico.

Para qué se utiliza Jakavi® y cómo actúa

Para qué se utiliza Jakavi®

Jakavi® es un medicamento de venta con receta que se utiliza para el tratamiento de los pacientes adultos con mielofibrosis. La mielofibrosis es una forma rara de cáncer de

13



sangre que se acompaña de diversos síntomas molestos tales como fiebre nocturnos, dolor de huesos y pérdida de peso. Una de las características de la mielofibrosis es el aumento de tamaño del bazo.

Cómo actúa Jakavi®

Jakavi® contiene el principio activo ruxolitinib.

La mielofibrosis es un trastorno de la médula ósea en el que la médula es sustituida por tejido cicatricial. La médula anómala deja de producir células sanguíneas normales en cantidad suficiente y ello da por resultado un bazo significativamente agrandado (hipertrofiado). Jakavi® puede reducir el tamaño del bazo en los pacientes que sufren de distintas formas de mielofibrosis, pues bloquea de forma selectiva unas enzimas denominadas quinasas de la familia Jano', concretamente las enzimas JAK1 y JAK2, y de esa forma alivia los síntomas y reduce el riesgo de que ocurran complicaciones sanguíneas o vasculares potencialmente graves.

Si tiene alguna duda con respecto al modo de acción de Jakavi® o desea saber el motivo de que le hayan prescrito este medicamento, pregunte al médico.

Supervisión durante el tratamiento con Jakavi®

Antes de que usted comience el tratamiento con Jakavi®, el médico le hará unos análisis de sangre para determinar la dosis inicial que le conviene.

Durante el tratamiento con Jakavi® también le harán análisis de sangre para vigilar la cantidad de células sanguíneas de su organismo (glóbulos blancos y rojos, plaquetas) y ver cómo responde usted al tratamiento. Si Jakavi® produce algún efecto indeseado en dichas células, puede que el médico le ajuste la dosis o que interrumpa el tratamiento.

Antes de utilizar Jakavi®

Siga minuciosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

No tome Jakavi®

- Si usted es alérgico (hipersensible) al ruxolitinib o a cualquiera de los componentes de Jakavi®. Si piensa que puede ser alérgico, consulte al médico.

Si tal es su caso, dígaselo al médico antes de iniciar el tratamiento con Jakavi®.

Antes de iniciar el tratamiento con Jakavi®

Comunique al médico:

- Si padece alguna infección.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si usted está tomando otros medicamentos.

hca



5345

Durante el tratamiento con Jakavi®

Informe a su médico de inmediato:

- si nota hematomas (moretones, cardenales) o un sangrado imprevisto, se siente inusualmente cansado, tiene dificultad para respirar al hacer ejercicio o en reposo, sufre de palidez o padece infecciones frecuentes (signos de trastornos sanguíneos).
- si nota síntomas de infección o padece una erupción cutánea dolorosa con ampollas (signos de herpes zóster).
- Si usted experimenta tos crónica con esputo con sangre, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (signos de tuberculosis)
- Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas o si alguna persona cercana nota que usted tiene alguno de estos síntomas: confusión o dificultad para pensar, pérdida del equilibrio o dificultad para caminar, torpeza, dificultad para hablar, disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo, visión borrosa o pérdida de la visión (estos son signos de leucoencefalopatía progresiva multifocal)

Uso de otros medicamentos

Por lo general, usted puede seguir tomando otros medicamentos mientras recibe tratamiento con Jakavi®. No obstante, si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aunque sean de venta sin receta, dígaselo al médico o al farmacéutico.

Es muy importante que diga al médico si usted está tomando alguno de los medicamentos que se menciona a continuación, pues podría ser necesario ajustar la dosis de Jakavi®.

- ciertos medicamentos que se utilizan para tratar las infecciones, como los medicamentos contra las infecciones ocasionadas por hongos (antimicóticos como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol) o los medicamentos contra algunas infecciones producidas por bacterias (como los antibióticos del tipo de claritromicina o telitromicina) o los medicamentos contra las infecciones provocadas por virus, incluidos los medicamentos contra el sida (como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir).
- Nefazodona, que es un medicamento contra la depresión.

Durante el tratamiento con Jakavi® no comience nunca a tomar otro medicamento sin consultar primero con el médico que le prescribió Jakavi®, ya sea que se trate de un medicamento de venta con o sin receta, un medicamento a base de hierbas o un medicamento alternativo.

Toma de Jakavi® con alimentos y bebidas

Usted debe tomar Jakavi® todos los días a la misma hora, con o sin alimentos.

Personas de edad avanzada (a partir de los 65 años de edad)

No hay requisitos especiales para los pacientes de esta edad.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Jakavi® no debe administrarse a niños o adolescentes.

Embarazo y lactancia

Consulte al médico o al farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

MTRA

5345



- El médico le pedirá que tome los recaudos necesarios para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Jakavi®.
- No se recomienda el uso de Jakavi® durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si usted está embarazada o piensa que lo está, es importante que se lo comunique al médico, quien le dirá si usted puede tomar Jakavi® durante el embarazo.
- Usted no debe amamantar a su bebé durante el tratamiento con Jakavi®. No se sabe si ruxolinitib (Jakavi®) pasa a la leche materna.

Cómo utilizar Jakavi®

Siga punttilosamente las indicaciones que le ha dado el médico. No tome más comprimidos de Jakavi® que los que el médico le ha prescrito.

Cantidad de Jakavi® que hay que tomar

El médico le indicará el número exacto de comprimidos de Jakavi® que usted debe tomar.

Para determinar la dosis de Jakavi® que sea adecuada para usted y mantenerla, el médico le controlará sus células sanguíneas y el estado de su hígado y sus riñones. Si usted está tomando otros medicamentos, dígaselo al médico.

Si Jakavi® le produce ciertos efectos secundarios (por ejemplo, anomalías en la sangre) puede que el médico modifique la dosis o suspenda la administración de Jakavi® por un tiempo.

No deje de tomar Jakavi® (a menos que el médico se lo pida).

Cuándo tomar Jakavi®

Tome Jakavi® dos veces al día, todos los días, aproximadamente a la misma hora cada día. Para lograr una concentración estable de fármaco en la sangre es importante tomar Jakavi® aproximadamente a la misma hora todos los días.

Si usted recibe diálisis, tome una dosis de Jakavi® antes y otra después de la diálisis. El médico le explicará cuántos comprimidos representan una dosis de Jakavi®.

Cómo tomar Jakavi®

Los comprimidos de Jakavi® deben administrarse por vía oral, con o sin alimentos.

Ingiera los comprimidos enteros con un vaso de agua.

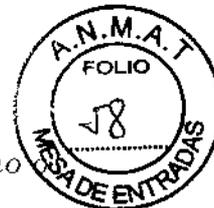
Por cuánto tiempo tomar Jakavi®

Siga tomando Jakavi® mientras el médico se lo indique. Este es un tratamiento a largo plazo. El médico controlará periódicamente su estado de salud para determinar si el tratamiento está surtiendo el efecto deseado.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Jakavi®, hable con el médico o el farmacéutico.

Si toma más Jakavi® de lo debido Si usted ha ingerido por accidente más comprimidos de Jakavi® que los prescritos, acuda sin demora al médico.

1709



5345

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648 , (011) 4658 7777

Si se olvida de tomar Jakavi®

No duplique la dosis de Jakavi® para compensar la dosis olvidada. Si usted se ha olvidado de tomar Jakavi® tome simplemente la próxima dosis en el horario habitual.

Si ha dejado de tomar Jakavi®

Si usted interrumpe el tratamiento con Jakavi® es posible que vuelvan a manifestarse los síntomas de la mielofibrosis. Por lo tanto, no deje de tomar este medicamento sin consultar con el médico antes.

Si tiene dudas sobre la utilización de este producto, pregunte al médico

Efectos secundarios posibles

Al igual que sucede con cualquier otro medicamento, los pacientes que toman Jakavi® pueden padecer efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

La mayoría de estos efectos son leves o moderados y generalmente se resuelven en un par de días o semanas de tratamiento.

Efectos secundarios muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones urinarias
- Cifras reducidas de glóbulos rojos (anemia), de glóbulos blancos (neutropenia) o de plaquetas (trombocitopenia).
- Cifras elevadas de colesterol (hipercolesterolemia)
- Mareos
- Dolor de cabeza (cefalea)
- Anomalías en las pruebas de la función hepática
- Moretones (hematomas)

Efectos secundarios frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

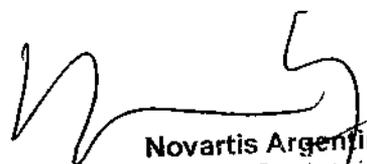
- Erupción cutánea dolorosa con ampollas (herpes zóster)
- Tos crónica con esputo con sangre, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (síntomas de tuberculosis).
- Aumento de peso
- Cantidad excesiva de gas en los intestinos (flatulencia)

Si alguno de ellos lo afecta gravemente, dígaselo al médico.

Si nota algún efecto secundario que no esté mencionado en este prospecto, comuníquese al médico

PRESENTACION

Envase contenido 60 comprimidos.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1° 521
Apoderado

M.009

5345



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

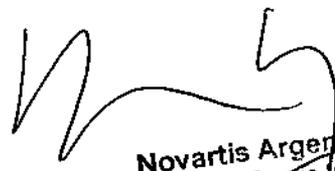
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.074

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

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

Última revisión: 03/05/2013

14/07/13


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