



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-88349522-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-88349522-APN-DGA#ANMAT 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 prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JAKAVI / RUXOLITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, RUXOLITINIB 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg; aprobado por Certificado N° 57.074.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 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: COMPRIMIDO, RUXOLITINIB 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-04756661-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-04756500-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 mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-88349522-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.03.16 22:13:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.16 22:13:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

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, 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.

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.

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).

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 pacientes 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 Jakavi®. Los pacientes con mielofibrosis no se volvieron resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con Jakavi® con el paso del tiempo. En

pacientes con policitemia vera, el aumento inicial de los marcadores inflamatorios también disminuyó después del tratamiento con Jakavi®.

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 de ruxolitinib al administrar el medicamento con una comida rica en grasas. La $C_{m\acute{a}x}$ 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% de 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 tanto las enzimas CYP3A4 como la CYP2C9 son las principales responsables del metabolismo de 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. La suma de los metabolitos activos tomados en conjunto contribuye al 18% de la farmacodinamia general de 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.

Linealidad/ no linealidad

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

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, el sexo biológico o la raza

No se observaron diferencias relevantes en la farmacocinética de ruxolitinib entre sujetos sanos de distinto sexo o raza. 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 Jakavi®, la farmacocinética en sujetos que padecían diversos grados de disfunción renal y en sujetos con función renal normal fue similar. Sin embargo, 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 “POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y la farmacodinamia del Jakavi® 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 “POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Estudios 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), 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 10⁹/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. De los 301 pacientes, 111 (36,9%) tenían un recuento plaquetario inicial entre 100.000 y 200.000/mm³, y 190 (63,1%) tenían un recuento plaquetario inicial >200.000/mm³. Los pacientes con recuentos de plaquetas ≤100.000/mm³ no fueron elegibles para los estudios COMFORT. La dosis inicial máxima segura para pacientes con recuentos de plaquetas basales ≥50.000 y <100.000/mm³ se confirmó como 10 mg dos veces al día en EXPAND, un estudio de búsqueda de dosis abierto de Fase Ib en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. En los estudios COMFORT, 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 (76%) de los pacientes eran portadores de la mutación que codificaba la sustitución V617F en la proteína JAK. Los bazo 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 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 pacientes padecían de mielofibrosis primaria, el 31% sufría de mielofibrosis secundaria a policitemia vera y el 16% padecía de mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. El diecinueve (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 <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001	

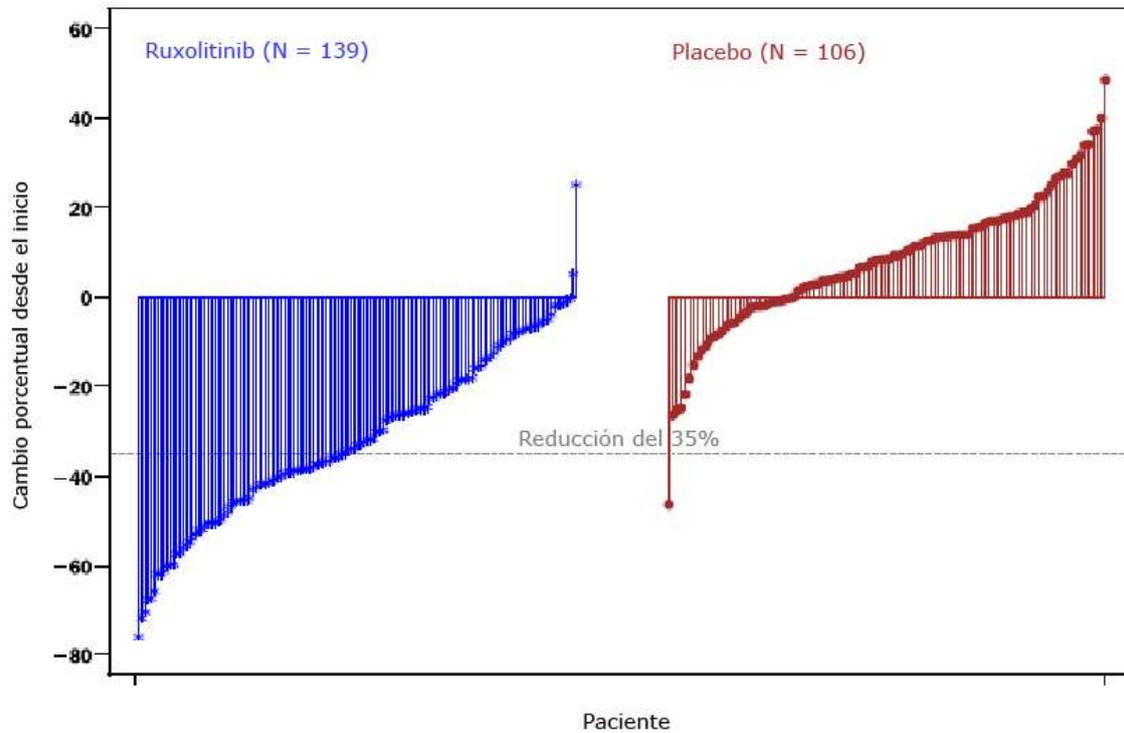
En el estudio COMFORT-I, el 41,9% de los pacientes del grupo de Jakavi® presentaban una reducción $\geq 35\%$ del volumen del bazo a la semana 24 con respecto al inicio, frente al 0,7% de los pacientes del grupo del placebo. Una proporción similar de pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción $\geq 50\%$ en la longitud del bazo palpable.

En el estudio COMFORT-II, el 28,5% de los pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción $\geq 35\%$ 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). 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 $p < 0,0001$).

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).

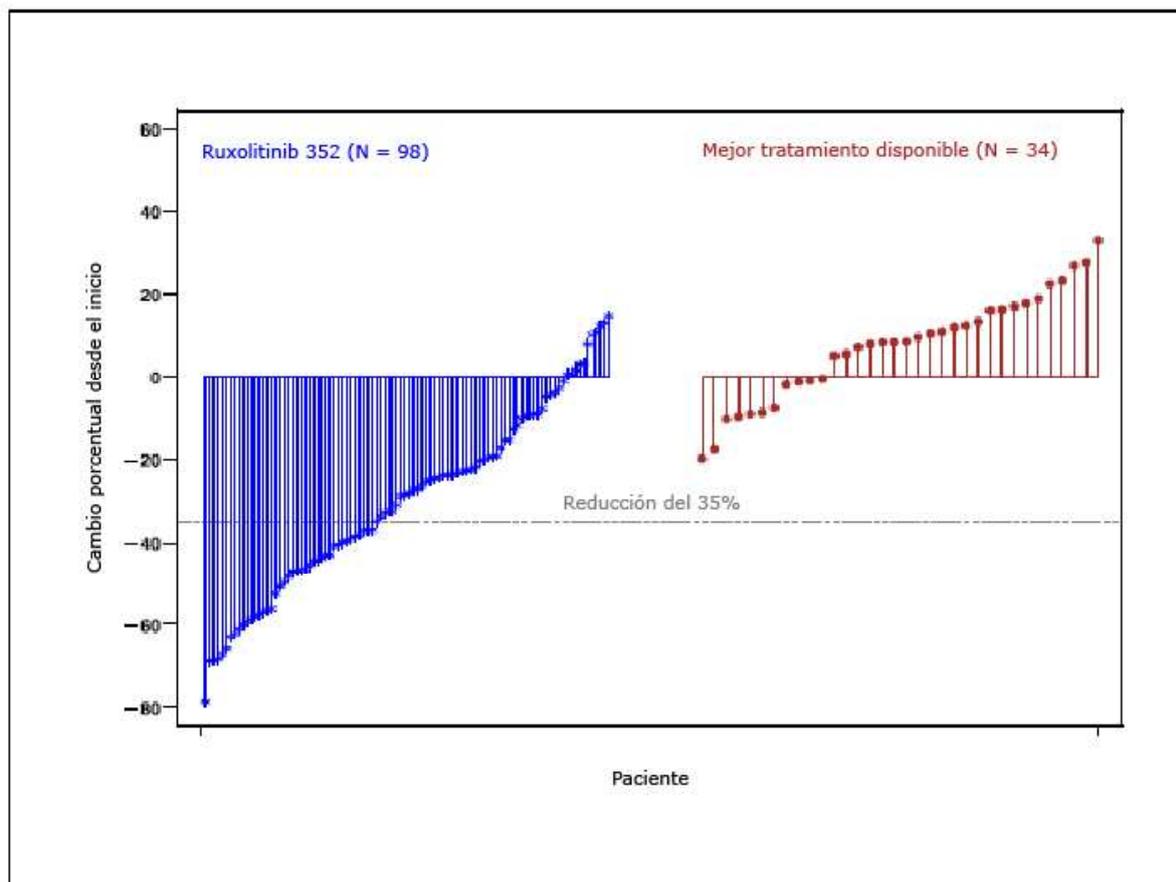
La Figura 1 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 en el estudio COMFORT-I. Entre los 139 pacientes del grupo de Jakavi® en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos los pacientes, excepto dos, presentaron 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 %.

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 $\geq 35\%$ 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 aplica	0,52 (0,18; 0,78)

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 de 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 pacientes 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 $\geq 50\%$, 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 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 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 34.3 meses, la tasa de muerte en pacientes randomizados a la rama Jakavi® 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 Jakavi® comparado con placebo (HR: 0.687; IC del 95%: 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 Jakavi® 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 Jakavi® comparado a la rama BAT (HR: 0,48; IC del 95%: 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, IC del 95%: 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. Un total de ciento diez (110) pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo del Jakavi® 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%), interferón o interferón pegilado (11,7%), anagrelida (7,2%), pipobromán (1,8) y observación (15,3%).

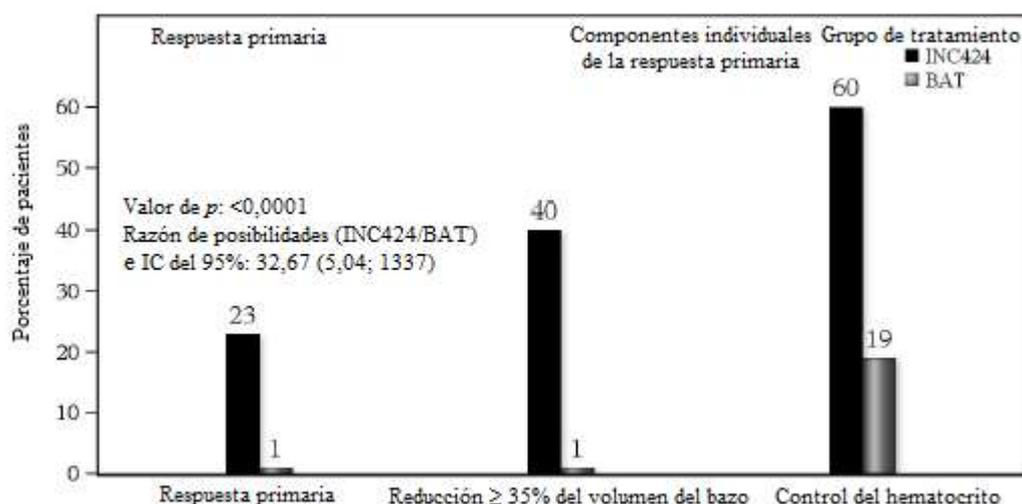
Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre ambos grupos terapéuticos. La edad mediana era de 60 años (intervalo de valores: 33 a 90 años). Los pacientes del grupo del Jakavi® tenían diagnóstico de policitemia vera desde hacía 8,2 años (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 $\geq 35\%$ 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 cumplieron el criterio principal y los componentes del mismo a la semana 32



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 de Jakavi® logró una reducción $\geq 50\%$ 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 total de 66% de los pacientes tratados con Jakavi® 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 Jakavi® 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 y en la semana 256 después de la aleatorización. De los 25 pacientes que habían logrado una respuesta primaria en la semana 32, 3 pacientes habían progresado en la semana 80 y 6 pacientes en la semana 256. La probabilidad de haber mantenido una respuesta desde la semana 32 hasta la semana 80 y la semana 256 fue del 92% y del 74%, respectivamente (ver Tabla 3).

Tabla 3: Durabilidad de la respuesta primaria en el estudio RESPONSE hasta la semana 256

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Respuesta primaria lograda en la semana 32*, n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacientes que mantienen la respuesta primaria	n/a	22/25	19/25
Probabilidad de mantener la respuesta primaria	n/a	92%	74%

* De acuerdo con los criterios de valoración de respuesta primaria: ausencia de elegibilidad para flebotomía (control de HCT) y una reducción de $\geq 35\%$ en el volumen del bazo desde el inicio
n/a: no aplica

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 Jakavi® 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 $\geq 50\%$ 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. 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 mutagénico ni clastógeno. Tampoco fue carcinógeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2 ni en un estudio de 2 años en ratas. (ver sección “EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES CON POTENCIAL REPRODUCTIVO”).

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 se basa en recuento de plaquetas (ver Tabla 4):

Tabla 4: Dosis inicial en Mielofibrosis:

Recuento de plaquetas	Dosis inicial
Mayor a 200.000/mm ³	20 mg por vía oral, dos veces al día
100.000 a 200.000/mm ³	15 mg por vía oral, dos veces al día
50.000 a menos de 100.000/mm ³	10 mg por vía oral, dos veces al día

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

Modificaciones posológicas

La dosis puede ajustarse en función de la eficacia y la seguridad. 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).

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 durante el tratamiento como se indica en la Tabla 5, considérese la posibilidad de reducir la dosis a fin de evitar la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 5: Dosis recomendada para Trombocitopenia

	Dosis en el momento de la disminución de plaquetas				
	25 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Recuento de plaquetas	Dosis nueva				
100.000 a <125.000/mm ³	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
75.000 a <100.000/mm ³	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambio	Sin cambio
50.000 a <75.000/mm ³	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambio
Menor a 50.000/mm ³	Mantener	Mantener	Mantener	Mantener	Mantener

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.

Instrucciones para la administración

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 continuarse mientras la relación beneficio-riesgo se mantenga positiva.

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. El uso concomitante de Jakavi® con dosis de fluconazol superior a 200 mg al día (ver “*Interacciones farmacológicas*”) deberían evitarse.

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

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 con 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 de edad avanzada

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 al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Disminución de células sanguíneas

El tratamiento con Jakavi® puede provocar reacciones hematológicas 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 ($<200.000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

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] $<500/\text{mm}^3$) 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 infecciones oportunistas graves de bacterias, micobacterias, hongos y virus 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 y debe iniciarse 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®. 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 crónicas 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 crónicas 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 Jakavi®. Los médicos deben estar alertas sobre síntomas neuropsiquiátricos sugestivos de LPM. Si se sospecha LPM, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado una LPM.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito 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 Jakavi®. En pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Lipemia anormal / lipemia elevada

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, “POSOLÓGIA/ 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 interrumpa el tratamiento. Ha habido casos de pacientes que interrumpieron el tratamiento con Jakavi® que experimentaron eventos adversos graves, particularmente en presencia de una enfermedad intercurrente aguda. No se ha establecido si la interrupción abrupta de Jakavi® contribuyó a estos eventos. A menos que se requiera una interrupción abrupta, se puede considerar una reducción gradual de la dosis de Jakavi®.

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

Inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ej. Fluconazol):

En sujetos sanos que recibieron fluconazol, un inhibidor dual de CYP2C9 y CYP3A4, como una dosis única de 400 mg seguida de 200 mg una vez al día durante siete días, hubo un aumento del 232% en el ABC de ruxolitinib.

Una reducción de la dosis del 50% se debe considerar cuando se utilizan medicamentos que son inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4.

Debe evitarse el uso concomitante de Jakavi® con dosis de fluconazol superior a 200 mg por día.

Inductores del CYP3A4: 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 ruxolitinib (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.

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.

Otras interacciones farmacológicas estudiadas

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

Anticonceptivos orales: 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.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo.

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios reproductivos en ratas y conejos han demostrado embriotoxicidad y fetotoxicidad inducidas por ruxolitinib.

Luego de la exposición prenatal, se observaron aumentos en la pérdida post-implantación en conejos, y reducción de los pesos fetales tanto en ratas como en conejos. En estos, los efectos se produjeron en exposiciones de aproximadamente 2 veces y 0,07 veces, respectivamente, en relación con la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos de 25 mg dos veces por día basada en ABC.

No se recomienda el uso de Jakavi® durante el embarazo. Se debe informar a la paciente del riesgo para el feto si se usa Jakavi® durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento.

Datos en animales

En un estudio con ratas y conejas gestantes se administró ruxolitinib por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 15, 30 o 60 mg/Kg/d (ratas) o 10, 30 o 60 mg/Kg/d (conejas). No hubo indicios de teratogenia. Sin embargo, en las ratas tratadas con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/Kg/d) se observaron descensos de alrededor del 9% en los pesos fetales. La exposición (ABC) que se alcanza con esta dosis es el doble de la exposición clínica que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día. En las conejas, con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/Kg/d) se observaron descensos de alrededor del 8% en los pesos fetales y un aumento de las resorciones tardías. La exposición que se alcanza con esta dosis es unas 0,07 veces la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas gestantes, los animales recibieron dosis de hasta 30 mg/Kg/d de ruxolitinib entre la implantación y la lactación. Con la dosis máxima evaluada (asociada a una exposición inferior a la tercera parte de (0,3 veces) la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día) no se observaron anomalías relacionadas con el fármaco en los índices de fecundidad, supervivencia materna y embriofetal, crecimiento o parámetros de desarrollo de las crías.

Lactancia

Resumen de riesgos

No se sabe si ruxolitinib se transfiere a la leche humana. No hay datos sobre los efectos de ruxolitinib en el niño amamantado o los efectos de ruxolitinib en la producción de leche. Ruxolitinib y/o sus metabolitos pasan fácilmente a la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de Jakavi®, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con Jakavi®.

Datos en animales

En ratas lactantes a las que se les administró una dosis única de 30 mg/Kg, la exposición al ruxolitinib fue 13 veces mayor en la leche que en el plasma materno.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con potencial reproductivo que se han realizado estudios en animales que muestran que ruxolitinib es perjudicial para el feto en desarrollo.

Las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que resultan en tasas de embarazo <1%) durante el tratamiento con Jakavi®.

Fertilidad

En estudios con animales, no se observaron efectos sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo de ratas macho o hembra. En un estudio pre y postnatal en ratas, la fertilidad en la descendencia de la primera generación tampoco se vio afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Mielofibrosis

La seguridad de Jakavi® en pacientes con MF se evaluó utilizando datos de seguimiento a largo plazo de los dos estudios de fase III COMFORT I y COMFORT II, incluidos datos de pacientes inicialmente aleatorizados a Jakavi® (n=301) y pacientes que recibieron Jakavi® después del cruce de los tratamientos de control (n=156). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de RAM para los pacientes con MF fue de 30,5 meses (rango de 0,3 a 68,1 meses). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (83,8%) y trombocitopenia (80,5%).

Entre las reacciones hemáticas (de cualquier grado CTCAE: Criterios de terminología común para reacciones adversas) figuran casos de anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) y neutropenia (20,8%). La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (33,3%), los mareos (21,9%) e infecciones urinarias (21,4%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (40,7%) y de aspartato-aminotransferasa (31,5%) y la hipertrigliceridemia (25,2%). Sin embargo, no se observó hipertrigliceridemia CTCAE grado 3 o 4 y alanina-aminotransferasa elevado o aspartato-aminotransferasa elevado de grado 4.

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.

se observó que el 30,0% de los pacientes tratados con Jakavi®, independientemente de la causalidad, tuvo que interrumpir la terapia debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi® en pacientes con policitemia vera se evaluó utilizando datos de seguimiento a largo plazo de los dos estudios de fase III RESPONSE y RESPONSE 2, incluidos datos de pacientes inicialmente aleatorizados a Jakavi® (n=184) y pacientes que recibieron Jakavi® después de cruzar desde tratamientos control (n=156). La mediana de exposición sobre la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas para los pacientes con policitemia vera fue de 41,7 meses (rango de 0,03 a 59,7 meses). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (61,8%) y aumento del nivel de alanina-aminotransferasa (45,3%).

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron: anemia (61,8%) y trombocitopenia (25,0%). Se notificó anemia o trombocitopenia de Grado 3 y 4 en el 2,9% y 2,6% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron: aumento de peso (20,3%), mareos (19,4%), y cefalea (17,9%).

Las tres anomalías de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron aumento de alanina aminotransferasa (45,3%), aumento de aspartato-aminotransferasa (42,6%), e hipercolesterolemia (34,7%). La mayoría fueron de Grado 1 a 2 con un CTCAE grado 4 "aspartato-aminotransferasa elevado".

Se observó la interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en el 19,4% de los pacientes tratados con Jakavi®.

Resumen tabulado de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 6) se han clasificado por 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 ($< 1/10\ 000$). En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los CTCAE, que definen los grados de gravedad (Grado 1 = leve, Grado 2 = moderado, Grado 3 = grave y Grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 6 Reacciones adversas comunicadas en los estudios de Fase III (COMFORT-I y COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y Grado según los CTCAE ⁴	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPUESTA Semana 156: RESPUESTA-2
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zoster ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía ¹	Muy frecuente	Frecuente
Tuberculosis	Poco frecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Equimosis ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Anemia ² CTCAE ¹ , Grado 4 (<6,5g/dL) CTCAE, Grado 3 (<8,0 a 6,5g/dL) CTCAE, cualquier Grado	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Frecuente Muy frecuente
Trombocitopenia ² CTCAE ¹ , Grado 4 (<25.000/mm ³) CTCAE, Grado 3 (50.000 a 25.000/mm ³) CTCAE, cualquier Grado	Frecuente Muy frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Frecuente Muy frecuente
Neutropenia ² CTCAE, Grado 4 (<500/mm ³) CTCAE, Grado 3 (<1.000 a 500/mm ³) CTCAE, cualquier Grado	Frecuente Frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Poco frecuente Frecuente
Pancitopenia ^{2,3}	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ² CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, Grado 1	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Constipación ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia ¹	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepato biliares		

Reacciones adversas y Grado según los CTCAE ⁴	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPUESTA Semana 156: RESPUESTA-2
Aumento de alanina-aminotransferasa ² CTCAE, Grado 3 (> 5x a 20 x ULN) CTCAE, cualquier Grado	Frecuente Muy frecuente	Frecuente Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ² CTCAE, cualquier Grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ La pancitopenia se define como un nivel de hemoglobina < 100 g/L, un recuento de plaquetas <100 x 10 ⁹ /L y un recuento de neutrófilos <1.5 x 10 ⁹ /L (o bajo recuento de glóbulos blancos de Grado 2 si no se dispone del recuento de neutrófilos), simultáneamente en el mismo análisis. ⁴ 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.		

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.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos en la literatura (frecuencia no conocida)

La tuberculosis como una reacción adversa se ha observado después de la comercialización con Jakavi® en pacientes con policitemia vera a través de informes de casos espontáneos y en la literatura. Debido a que los casos se notificaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable la frecuencia, que por lo tanto se caracteriza como "no conocida".

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 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/mm³ 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/mm³ y 200.000/mm³ antes de instaurar Jakavi® tuvieron una mayor frecuencia de trombocitopenias de Grado 3 o 4 que los que tenían recuento de plaquetas >200.000/mm³ (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.

Durante el seguimiento a largo plazo, 2 pacientes informaron neutropenia de grado 4 según el CTCAE.

Infecciones urinarias

En el periodo aleatorizado de los estudios clínicos de Fase III de MF, el 1,0% de los pacientes 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.

Durante el seguimiento a largo plazo, se observó infección del tracto urinario de cualquier grado en el 21,4% y el 11,8% de los pacientes con MF y PV, respectivamente.

Herpes zóster

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

Durante el seguimiento a largo plazo, se observó herpes zóster de cualquier grado en el 19,7% y el 14,7% de los pacientes con MF y PV, respectivamente.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún antídoto contra la sobredosificación de 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 de Jakavi®.

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 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 60 comprimidos.

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

®Marca Registrada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-88349522- NOVARTIS - Prospectos - Certificado N57.074

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.18 19:30:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.18 19:30:13 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

JAKAVI® RUXOLITINIB

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades; su uso en otras personas puede dañarlas, aun cuando sus signos y síntomas sean iguales a los que Ud tiene.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta gravemente, o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico.

FÓRMULA

Cada comprimido de Jakavi® 5 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 6,60 mg de fosfato de ruxolitinib).....5 mg
Excipientes: lactosa monohidratada 71.45 mg; celulosa microcristalina 68.35 mg; 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
Excipientes: 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
Excipientes: 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.

En este prospecto

- ✓ ¿Qué es Jakavi® y para qué se utiliza?
 - ✓ ¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Jakavi®?
 - ✓ ¿Cómo tomar Jakavi®?
 - ✓ Posibles efectos adversos
 - ✓ ¿Cómo conservar Jakavi®?
 - ✓ Presentación
- ✓ ¿Qué es Jakavi® y para qué se utiliza?

¿Para qué se utiliza Jakavi®?

Jakavi® es un medicamento de venta con receta archivada que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con mielofibrosis. La mielofibrosis es una forma rara de cáncer de sangre que se acompaña de diversos síntomas molestos tales como fiebre, sudores nocturnos, dolor de huesos y pérdida de peso. Una de las características de la mielofibrosis es el aumento de tamaño del bazo.

Jakavi® también se usa para tratar a pacientes con policitemia vera que son intolerantes a la hidroxiurea o no se los puede controlar con ella. La policitemia vera es un trastorno sanguíneo poco frecuente y grave con una variedad de síntomas molestos, como picazón (prurito), cefalea, problemas de la vista, dolor quemante intenso en las manos o los pies y coágulos en los vasos sanguíneos. El agrandamiento del bazo a veces también está presente en pacientes con policitemia vera.

¿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.

La policitemia vera es un trastorno de la médula ósea, en el cual la médula produce demasiados glóbulos rojos. La sangre se vuelve más espesa como consecuencia del aumento de glóbulos rojos. Jakavi® puede aliviar los síntomas, reducir el tamaño del bazo y el volumen de los glóbulos rojos producidos en los pacientes con policitemia vera al bloquear de manera selectiva unas enzimas llamadas quinasas Janus asociadas (JAK1 y JAK2) y por ende posiblemente reduciendo el riesgo de complicaciones sanguíneas o vasculares 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. Su médico controlará

cuidadosamente si usted tiene signos o síntomas de infección antes de iniciar y durante su tratamiento con Jakavi®.

Durante el tratamiento con Jakavi® también le harán análisis de sangre para vigilar la cantidad de células sanguíneas de su organismo (glóbulos blancos, rojos y 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. Su médico también puede controlar regularmente el nivel de lípidos (grasas) en la sangre.

✓ **¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con 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) a ruxolitinib o a cualquiera de los componentes de Jakavi®. Si piensa que puede ser alérgico, consulte al médico.

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

Antes de iniciar el tratamiento con Jakavi®

Comuníquese a su médico:

- Si padece alguna infección.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si usted está tomando otros medicamentos.
- Si usted ha tenido cáncer de piel.
- Si Usted ha tenido tuberculosis.
- Si a usted se le ha diagnosticado el virus de la hepatitis B

Durante el tratamiento con Jakavi®

Informe a su médico de inmediato:

- Si nota hematomas (moretones) 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 algún síntoma de infección o si usted 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).
- Si usted nota cambios en su piel. Esto puede requerir más observación, ya que ciertos tipos de cáncer de piel (no melanoma) han sido informados.

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, dígasele al médico.

Es muy importante que diga al médico si usted está tomando alguno de los medicamentos que se mencionan 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, pero no limitado a, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol y voriconazol) o los medicamentos contra algunas infecciones producidas por bacterias (como, pero no limitado a, los antibióticos del tipo de claritromicina y telitromicina) o los medicamentos contra las infecciones provocadas por virus, incluidos pero no limitados a 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)

Jakavi® puede ser utilizado por las personas de 65 años y mayores sin requerir un ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Jakavi® no debe administrarse a niños o adolescentes.

Embarazo y lactancia

Consulte al médico antes de tomar cualquier medicamento.

- El médico le pedirá que tome los recaudos necesarios para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con Jakavi®.
- No se recomienda el uso de Jakavi® durante el embarazo. 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 tomar Jakavi®?**

Siga puntillosamente 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 (p. ej., 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® 2 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 usted toma más Jakavi® de lo debido

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

*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*

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 antes con el médico.

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

✓ Posibles efectos adversos

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.

Mielofibrosis (MF)

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

- Infección de las vías urinarias
- Erupción cutánea dolorosa con ampollas (herpes zóster)
- Fiebre, tos, dificultad o dolor al respirar, sibilancias, dolor en el pecho al respirar (posibles síntomas de neumonía)

- Cansancio, fatiga, piel pálida (posibles síntomas de anemia, provocada por un nivel bajo de glóbulos rojos), infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (posibles síntomas de neutropenia, provocada por niveles bajos de glóbulos blancos), sangrado espontáneo o formación de hematomas (posibles síntomas de trombocitopenia, provocada por niveles bajos de plaquetas)
- Hematomas
- Niveles altos de colesterol (hipercolesterolemia) o grasa en la sangre (hipertrigliceridemia)
- Aumento de peso
- Mareos
- Cefalea
- Estreñimiento
- Resultados anormales en la prueba de función del hígado
- Presión arterial alta (hipertensión) también puede ser la causa de los mareos y la cefalea

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

- Recuentos bajos de los tres tipos de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)
- Cantidad excesiva de gases en los intestinos (flatulencia)

Efectos secundarios poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)

- Tos crónica con expectoración sanguinolenta, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas de tuberculosis)

Policitemia vera (PV)

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

- Cansancio, fatiga, piel pálida (posibles síntomas de anemia causada por un nivel bajo de glóbulos rojos), sangrado espontáneo o hematomas (posibles síntomas de trombocitopenia causada por niveles bajos de plaquetas)
- Infecciones de las vías urinarias
- Erupción cutánea dolorosa con ampollas (herpes zóster)
- Hematomas
- Niveles altos de colesterol (hipercolesterolemia) o grasa en la sangre (hipertrigliceridemia)
- Mareos
- Aumento de peso
- Cefalea
- Estreñimiento
- Resultados anormales en la prueba de función del hígado
- Presión arterial alta (hipertensión) también puede ser la causa de los mareos y la cefalea

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

- Fiebre, tos, dificultad o dolor al respirar, sibilancias, dolor en el pecho al respirar (posibles síntomas de neumonía)

- Infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (posibles síntomas de neutropenia, provocada por niveles bajos de glóbulos blancos)
- Recuentos bajos de los tres tipos de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)
- Cantidad excesiva de gases en los intestinos (flatulencia)

Efectos secundarios de frecuencia desconocida (la frecuencia no puede ser estimada)

- Tos crónica con expectoración sanguinolenta, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas de tuberculosis)

Si alguno de ellos lo afecta gravemente, **dígasele al médico.**

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

✓ **¿Cómo conservar Jakavi®?**

Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

✓ **Presentación**

Envase conteniendo 60 comprimidos.

**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**

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 Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 26 Oct 2020

Tracking number: 2020-PSB/GLC-1155-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-88349522- NOVARTIS - Inf pacientes - Certificado N57.074.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.18 19:29:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.18 19:29:27 -03:00