

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

Jakavi

Inhibidor de proteína-cinasas.

Sustancia farmacéutica

Fosfato de ruxolitinib.

5 mg de ruxolitinib por comprimido.

10 mg de ruxolitinib por comprimido.

15 mg de ruxolitinib por comprimido.

20 mg de ruxolitinib por comprimido.

Principio activo

Ruxolitinib.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido de 5 mg contiene 71,45 mg de monohidrato de lactosa.

Cada comprimido de 10 mg contiene 142,90 mg de monohidrato de lactosa.

Cada comprimido de 15 mg contiene 214,35 mg de monohidrato de lactosa.

Cada comprimido de 20 mg contiene 285,80 mg de monohidrato de lactosa.

INDICACIONES

Mielofibrosis

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

Policitemia vera

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg****POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN****Instrucciones para la supervisión**

Hemogramas: antes de iniciar un tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma.

Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se establezcan las dosis y luego cuando esté indicado clínicamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis es de 15 mg administrados por vía oral dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas (trombocitos) 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.

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

Se dispone de escasa información para recomendar una dosis inicial en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³. La dosis inicial recomendada máxima en tales pacientes es de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela.

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis 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 la policitemia vera, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dl.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento 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, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia. En la policitemia vera, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada dos semanas pasado dicho período.

Instrucciones de administración

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

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

Al inicio de la administración de un inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hemáticos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

En los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada –basada en la cifra de plaquetas en los pacientes con mielofibrosis– debe reducirse un 50%. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal grave, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal grave mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis. Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con mielofibrosis en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia. La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg (dejando transcurrir un intervalo de 12 horas entre ambas), que se administrarán después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg****Disfunción hepática**

En los pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse un 50%. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

No se recomiendan los 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 al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Disminuciones en el hemograma**

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas, consulte el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Infecciones

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una 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 para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Herpes zóster

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico

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

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse 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 (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, POBLACIONES ESPECIALES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg****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 medicamento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, POBLACIONES ESPECIALES).

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50% (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas, consulte los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil toxicológico**

La seguridad del producto se analizó en un total de 855 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios fundamentales –COMFORT-I y COMFORT-II– los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes tratados, 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.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los CTCAE) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutrocitopenia (16,6%).

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

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (18,6%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

Seguridad a largo plazo: Tal como cabía esperar con la ampliación del período de seguimiento, el análisis de los datos de seguridad de 3 años de seguimiento procedentes de 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib durante el período aleatorizado y la fase de ampliación de ambos estudios fundamentales de fase III reveló un aumento de la frecuencia acumulada de algunos acontecimientos adversos (la duración mediana de la exposición fue de 32,2 meses en los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria al grupo del ruxolitinib de los estudios COMFORT-I y COMFORT-II). Este análisis incluyó datos de los pacientes asignados inicialmente al grupo del ruxolitinib ($n=301$) y datos de los pacientes que pasaron a recibir ruxolitinib después de haber recibido uno de los tratamientos de comparación ($n=156$). Con estos datos actualizados, el porcentaje de interrupciones definitivas del tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 17,1% en los pacientes tratados con ruxolitinib.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 110 pacientes con policitemia vera de un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE). A continuación se describen las reacciones adversas registradas en el período inicial del estudio (hasta la semana 32) con una exposición similar al ruxolitinib o al mejor tratamiento disponible, que en el caso de Jakavi tuvo una duración mediana de 7,8 meses. La media de edades de los pacientes que recibieron Jakavi era de 60 años aproximadamente.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a acontecimientos adversos, con independencia de su causalidad, en el 3,6% de los pacientes tratados con Jakavi y en el 1,8% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible.

Las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (43,6%) y la trombocitopenia (24,5%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,8% o 5,5% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron los mareos (15,5%), el estreñimiento (8,2%) y el herpes zóster (6,4%).

Las tres anomalías de laboratorio no hemáticas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la hipercolesterolemia (30,0%) y las cifras elevadas de alanina-aminotransferasa (22,7%) o de aspartato-aminotransferasa (20,9%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

Seguridad a largo plazo: Los pacientes recibieron Jakavi durante una mediana de 18,6 meses (intervalo: 0,3 a 35,9 meses). Con el aumento de la exposición se registró una frecuencia acumulativa mayor de acontecimientos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de acontecimientos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante el período inicial del estudio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de 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).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II y RESPONSE)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia²		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6,5g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 – 6,5g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia²		
CTCAE, grado 4 (<25,000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutrocitopenia²		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	–

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
CTCAE, grado 3 (<1000 – 500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	–
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ² CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	–
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	–
Estreñimiento ¹	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ²		
CTCAE, grado 3 (> 5x – 20 x ULN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Muy Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre acontecimientos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Acontecimientos 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.		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

Reacciones adversas y grado según los CTCAE³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
* La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (n=4755)		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Descripción de determinadas reacciones adversas**Anemia**

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los 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 las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron 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 (MTD). Durante el período aleatorizado de los estudios fundamentales, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con policitemia vera (43,6%) que en los que sufrían de mielofibrosis (82,4%). En la población con policitemia vera, hubo casos de grado 3 o 4 de los CTCAE en el 1,8% de los pacientes, mientras que en la población con mielofibrosis, la frecuencia fue de 42,5%.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenias de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50 000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

de los estudios 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 registraron interrupciones definitivas del 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 padecieron con mayor frecuencia trombocitopenias de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm³ (64,2% frente a 35,4%).

Durante el período aleatorizado de los estudios fundamentales, el porcentaje de personas que padecieron trombocitopenia fue menor en los pacientes con policitemia vera (24,5%) que en los que sufrían de mielofibrosis (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (de grado 3 o 4 de los CTCAE) fue menor en los pacientes con policitemia vera (5,5%) que en los afectados de mielofibrosis (11,6%).

Neutrocitopenia

En los pacientes que padecieron neutrocitopenias de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutrocitopenias en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Durante el período aleatorizado del estudio fundamental, se observó neutrocitopenia en 2 de los pacientes con policitemia vera (1,8%), que en uno de ellos fue del grado 4 de los CTCAE.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente. Durante el período aleatorizado del estudio fundamental, se observó un caso de infección de las vías urinarias, de grado 3-4, en los pacientes con policitemia vera (0,9%).

Herpes zóster

El porcentaje de casos de herpes zóster fue ligeramente mayor en los pacientes con policitemia vera (6,4%) que en los aquejados de mielofibrosis (4,0%). Hubo un informe de neuralgia postherpética de grado 3 y 4 en pacientes con policitemia vera.

INTERACCIONES**Sustancias 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 AUC de Jakavi aumentó un 91% y la semivida se prolongó de 3,7 a 6,0 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse un 50%.

Es necesario hacer un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias y ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores leves o moderados del CYP3A4: En sujetos sanos que recibieron 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 la eritromicina). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca 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 sujetos sanos que recibieron rifampina (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 sola dosis) 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 administre 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg****MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS,
EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD****Mujeres en edad de procrear**

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben tomar las precauciones necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento.

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

Embarazo

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

Los estudios de desarrollo embriofetal con el ruxolitinib en ratas y conejos no arrojaron indicios de teratogenia. El ruxolitinib fue embriotóxico y fetotóxico en ratas (se registraron aumentos de pérdidas postimplantacionales y reducciones del peso fetal; véase el apartado DATOS SOBRE 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.

El 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 el 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 un menoscabo de la fecundidad en las crías de la primera generación (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto contra las sobredosis 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

No cabe esperar que la hemodiálisis fomente la eliminación del ruxolitinib.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Modo de acción**

El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las cinasas JAK1 y JAK2 pertenecientes a la familia Jano (JAK) (valores de CI_{50} de 3,3 nM y 2,8 nM para las enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Dichas cinasas 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 mediada por las JAK implica la incorporación de los STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a los receptores de las citocinas, así como 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 y la policitemia vera son neoplasias mieloproliferativas asociadas a una desregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Los fundamentos de la desregulación son, entre otros, las concentraciones elevadas de citocinas circulantes, que activan la vía JAK-STAT, las mutaciones de ganancia funcional, 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*. Más del 95% de los pacientes con policitemia vera tienen mutaciones activadoras en el gen *JAK2* (*V617F* o en el exón 12).

El ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación de células en modelos celulares, dependientes de citocinas, de neoplasias malignas hemáticas, así como la proliferación de células Ba/F3 a las que se vuelve independientes de citocinas a través de la expresión de la proteína mutada *JAK2V617F*, con una CI_{50} 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 aumentó significativamente la supervivencia en el ratón en dosis que no causaron efectos mielodepresores.

Farmacodinamia

El ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citocinas, en la sangre de sujetos sanos y de pacientes con mielofibrosis o policitemia vera. Produce una inhibición máxima de la fosforilación de STAT3 dos horas después de la administración, que revierte casi por completo al estado inicial al cabo de 8 horas tanto en los sujetos sanos como en los pacientes con mielofibrosis, lo cual indica que no se produce una acumulación del compuesto original ni de los metabolitos activos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

Las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios, como el TNF- α , la IL-6 y la CRP, que se asocian a síntomas generales en los sujetos con mielofibrosis disminuyen después del tratamiento con ruxolitinib. Los pacientes con mielofibrosis no se vuelven resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con ruxolitinib con el paso del tiempo. En los pacientes con policitemia vera las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios también disminuyen después del tratamiento con ruxolitinib.

En un estudio minucioso del QT en sujetos sanos, no se hallaron indicios de que el ruxolitinib administrado en dosis únicas de hasta 200 mg (dosis supraterapéutica) prolongase el QT/QTc, lo cual indica que el fármaco no afecta la repolarización cardíaca.

Farmacocinética**Absorción**

El ruxolitinib es una molécula extremadamente permeable, muy soluble y de rápida disolución que pertenece a la Clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. En los estudios clínicos se absorbió con rapidez 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 mayor. La $C_{m\acute{a}x}$ media y la exposición total (AUC) media 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 cuando el medicamento se administró con una comida rica en grasas. La $C_{m\acute{a}x}$ media disminuyó moderadamente (un 24%), pero el AUC medio permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) cuando el medicamento se administró con una comida rica en grasas.

Distribución

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

Biotransformación y metabolismo

Estudios *in vitro* indican que la principal enzima responsable del metabolismo del ruxolitinib es el citocromo CYP3A4. El compuesto original es la forma predominante en el ser humano y representa cerca del 60% del material relacionado con el fármaco en la circulación. Se han identificado dos metabolitos principales y activos en el plasma de los sujetos sanos, que constituyen el 25% y el 11% del AUC del compuesto original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica del compuesto

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos en conjunto contribuyen al 18% de la farmacodinamia general del ruxolitinib. Los estudios *in vitro* indican que el ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe los citocromos CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es un inductor potente de los citocromos CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eliminación

Tras la administración de una sola dosis oral de [¹⁴C]-ruxolitinib a sujetos adultos sanos, el fármaco se eliminó principalmente en forma de metabolitos, 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.

Linealidad o no linealidad

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 o la raza**

Los estudios en sujetos sanos no han revelado diferencias importantes en la farmacocinética del ruxolitinib entre personas de sexo o raza distintos. Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con mielofibrosis no reveló ninguna relación clara entre la depuración del fármaco administrado por vía oral y la edad o raza de los pacientes. La depuración fue de 17,7 l/h en las mujeres y de 22,1 l/h en los varones, con una variabilidad interindividual del 39% en los 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 apreció 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 efectividad de Jakavi en los pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

Después de la administración de una sola dosis de 25 mg de ruxolitinib, los sujetos con diversos grados de disfunción renal y los sujetos con función renal normal presentaban una farmacocinética similar. No obstante, los AUC plasmáticos de los metabolitos del ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal, de forma más pronunciada en los sujetos con insuficiencia renal terminal que necesitaban hemodiálisis. El 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

insuficiencia renal terminal se recomienda modificar el esquema posológico (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y la farmacodinamia del ruxolitinib se evaluaron en sujetos con diversos grados de disfunción hepática que habían recibido una sola dosis de 25 mg de ruxolitinib. El AUC medio del ruxolitinib en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave era un 87%, un 28% o un 65% mayor, respectivamente, que el de los pacientes con función hepática normal y, a juzgar por las puntuaciones de Child-Pugh, no parecía guardar una relación clara con el grado de disfunción hepática. La semivida de eliminación terminal en los pacientes con disfunción hepática era más larga que la de los testigos sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y 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 esplenomegalias palpables de al menos 5 cm por debajo del reborde costal y una categoría 2 de riesgo intermedio (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 comprendían 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 ≥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/mm³ recibieron inicialmente 20 mg de ruxolitinib (Jakavi) dos veces al día. Las dosis se individualizaron según la tolerabilidad y la eficacia: se administraron dosis máximas de 20 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 100 000 a ≤125 000/mm³, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 75 000 a ≤100, 000/mm³, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 50 000 a ≤75 000/mm³.

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 de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

Los criterios secundarios fueron la duración del mantenimiento de una reducción de por lo menos el 35% en el 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 –determinada mediante el diario MF-SAF v2.0, una versión modificada del Formulario de Evaluación de los Síntomas de Mielofibrosis (MF-SAF)–, la variación de la puntuación total de síntomas a la semana 24 con respecto al inicio –determinada mediante el diario MF-SAF v2.0– 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 según 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, glucocorticoides. El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes que a la semana 48 presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el 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 de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC. Otro criterio secundario fue la duración del mantenimiento de una reducción de por lo menos el 35% con respecto al inicio en los pacientes que respondían al tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio 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 sexo masculino. La mitad de los pacientes (50%) padecían mielofibrosis primaria, el 31% sufrían de mielofibrosis secundaria a policitemia y el 18% padecían mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. Veintiún pacientes (el 21%) recibieron transfusiones de eritrocitos durante el período de 8 semanas de inclusión 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 detectó 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 de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio 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 sexo masculino. El cincuenta y tres por ciento (53%) de los sujetos padecían mielofibrosis primaria, el 31% sufrían de mielofibrosis secundaria a policitemia vera y el 16% padecían mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. El 19% de los pacientes fueron considerados «dependientes de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

transfusiones» al inicio. Los bazos de los pacientes tenían una longitud mediana palpable de 15 cm.

Al inicio del estudio, el 34,2% de los pacientes del grupo de Jakavi sufrían de anemias de grado 1, el 28,8%, de grado 2 y el 7,5%, de grado 3, mientras que en el grupo del MTD 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 detectó 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 MTD. Los análisis del criterio principal de eficacia de los estudios COMFORT-I y COMFORT-II se presentan en la Tabla 2. En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio en comparación con el placebo (COMFORT-I) o con el mejor tratamiento disponible (COMFORT-II).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes que presentaban una reducción $\geq 35\%$ en el 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 de por lo menos el 35% en el 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 presentaban 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 presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el 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 de por lo menos el 35% en el 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%) presentaban dicha reducción, frente a ninguno de los pacientes (0%) del grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (valor de *p* <0,0001).

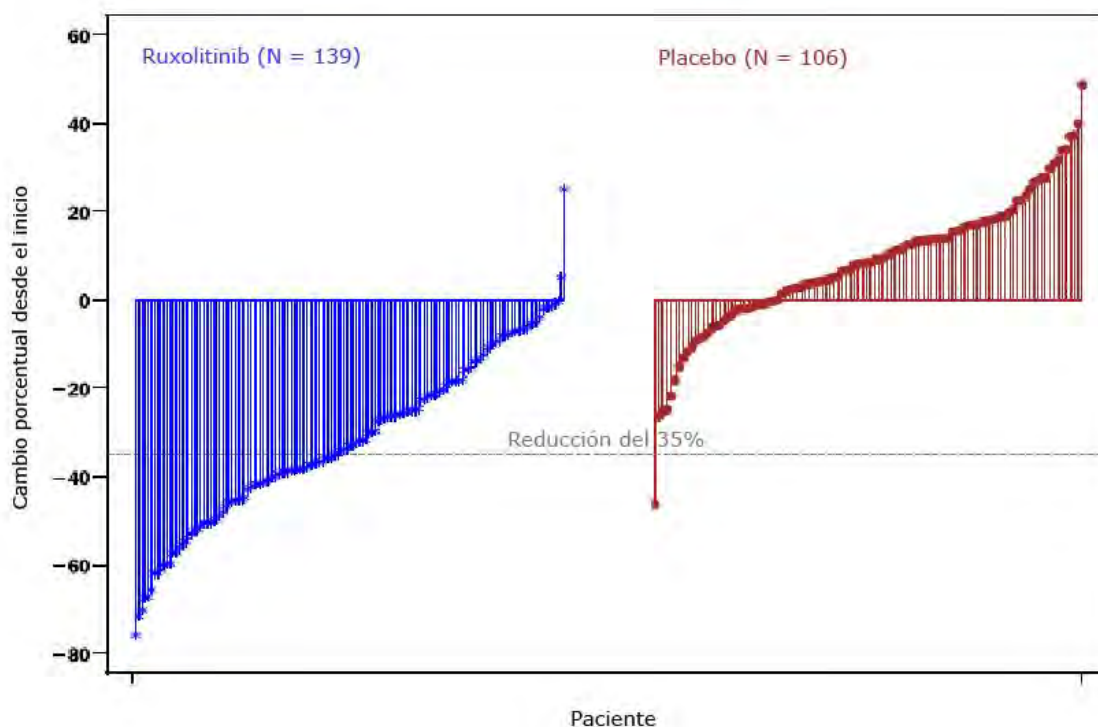
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el 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. De los 139 pacientes del grupo de Jakavi en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos, excepto dos, presentaron algún grado de reducción del volumen del bazo a la semana 24, siendo la reducción mediana del 33%. En 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

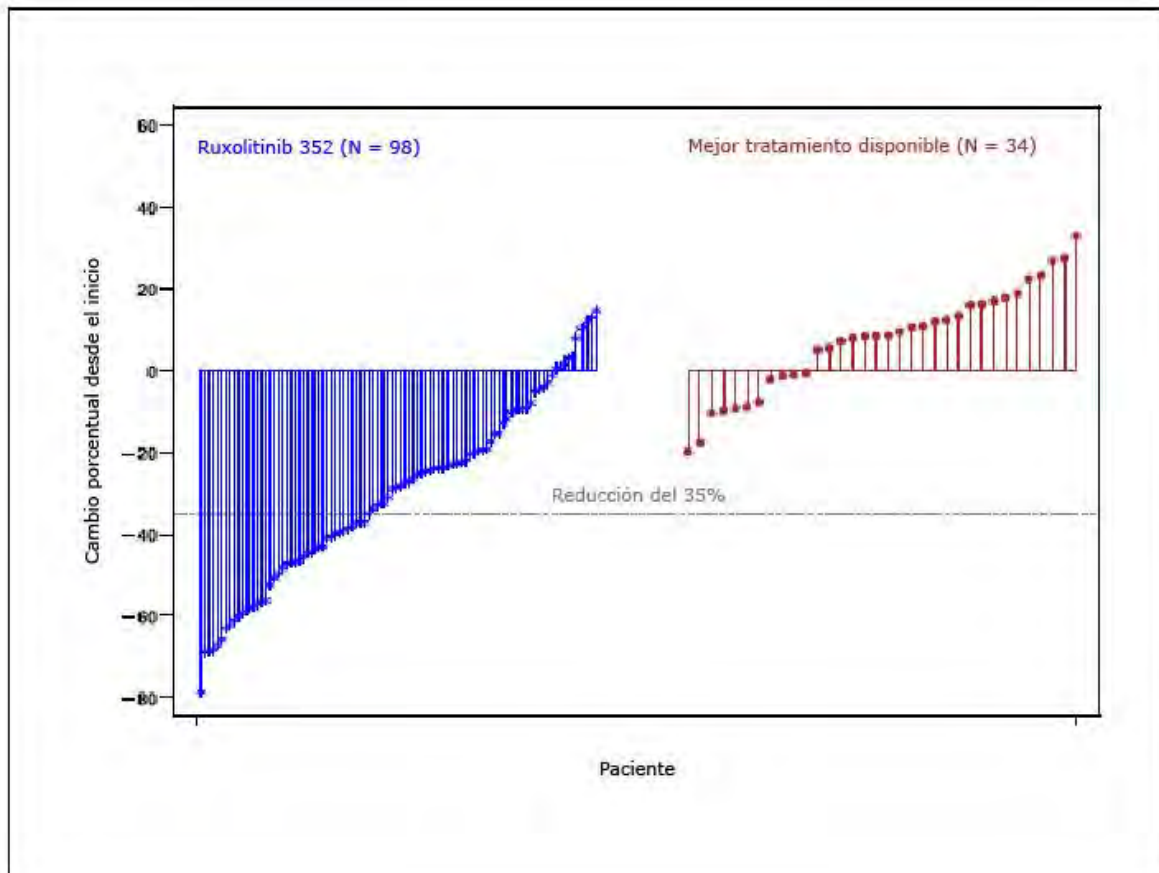


La Figura 2 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 48 en el estudio COMFORT-II. En los 98 pacientes del grupo de Jakavi en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 48, la reducción mediana del volumen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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

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 3 muestra la probabilidad de duración desde la primera reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo hasta un aumento del 25% con respecto al nadir y una pérdida de respuesta en los estudios COMFORT-I y COMFORT-II.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

Tabla 3 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 una pérdida de respuesta en los pacientes del grupo de Jakavi (estudios COMFORT-I y COMFORT-II)

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

En 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 con 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 usando el diario MF-SAF v2.0 como instrumento 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 presentaban 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 registró una mejora de la calidad de vida general mediante 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, Jakavi se comparó con el placebo al cabo de 24 semanas, y en el estudio COMFORT-II, Jakavi se comparó 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

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 en comparación con el mejor tratamiento disponible –criterio exploratorio–, lo cual concuerda con los resultados del estudio COMFORT-I.

En el estudio COMFORT-I, tras un seguimiento mediano de 34,3 meses, la tasa de mortalidad fue de 27,1% (42 de 155 pacientes) en el grupo del ruxolitinib y de 35,1% (54 de 154) en el del placebo. Hubo un 31,3% de reducción del riesgo de muerte en el grupo del ruxolitinib en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,687; IC del 95%: 0,459-1,029; $p = 0,0668$). En el estudio COMFORT-II, tras un seguimiento mediano de 34,7 meses, la tasa de mortalidad fue de 19,9% (29 de 146 pacientes) en el grupo del ruxolitinib y de 30,1% (22 de 73) en el del mejor tratamiento disponible (MTD). Hubo un 52% de reducción del riesgo de muerte en el grupo del ruxolitinib en comparación con el MTD (HR=0,48; IC del 95%: 0,28-0,85; $p = 0,009$).

Policitemia vera

Se llevó a cabo un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE) en 222 pacientes con policitemia vera que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Ciento diez (110) pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo del ruxolitinib y 112, al grupo del MTD. La dosis inicial de Jakavi fue de 10 mg dos veces al día. En ciertos pacientes la dosis se ajustó según la tolerabilidad y la eficacia del medicamento administrándose como máximo 25 mg dos veces al día. El MTD, 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 ruxolitinib tenían diagnóstico de policitemia vera desde hacía 8,2 años (mediana de valores) y habían recibido un tratamiento previo con hidroxiurea durante una mediana de 3 años aproximadamente. La mayoría de los pacientes (>80%) habían tenido por lo menos dos flebotomías en las 24 semanas previas a la selección.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

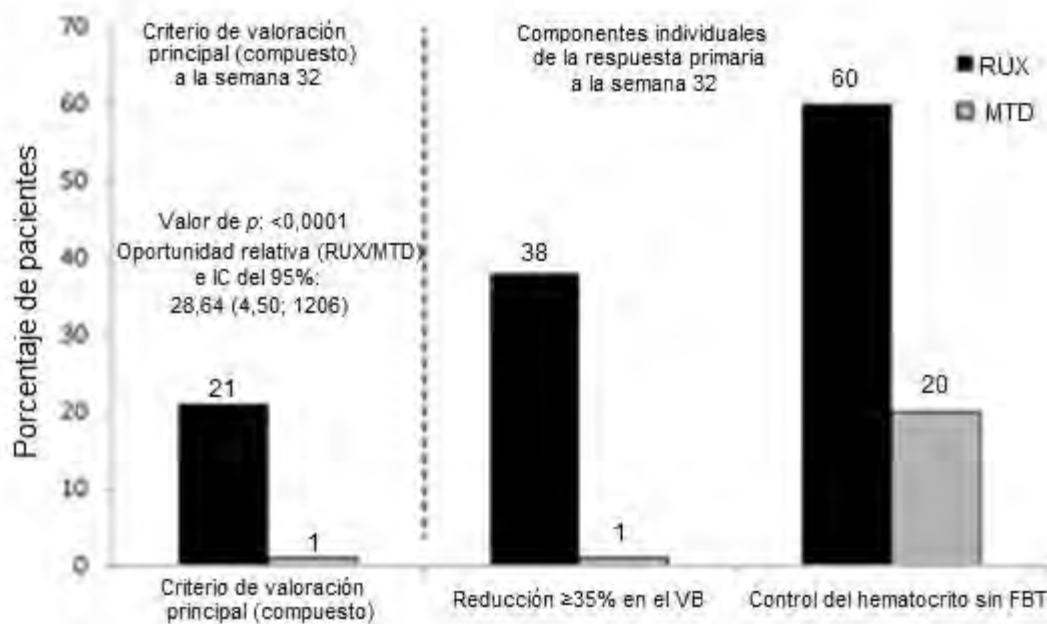
JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

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 satisficieron el criterio principal compuesto, así como cada uno de sus componentes. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi (el 20,9%) que del grupo del MTD (0,9%) lograron 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 19,6% de los pacientes que tomaron el MTD, y se consiguió una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo en el 38,2% de los pacientes que tomaron Jakavi y en solo el 0,9% de los pacientes del grupo del MTD (Figura 3).

También se satisficieron los dos criterios secundarios clave: La proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa fue del 23,6% con Jakavi y del 8,9% con el MTD ($p=0,0028$), y la proporción de pacientes que lograron una respuesta primaria duradera a la semana 48 fue del 19,1% con Jakavi y del 0,9% con el MTD ($p<0,0001$).

Figura 3: Pacientes que satisficieron el criterio principal y los componentes del criterio principal 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg**

electrónico del paciente que contiene preguntas sobre 14 ítems. A la semana 32, el 49% y el 64% de los pacientes del grupo del ruxolitinib lograron 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 MTD, respectivamente, lograron tal reducción.

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

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

El ruxolitinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y carcinogenicidad. Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en los estudios de administración repetida fueron la médula ósea, la sangre periférica y los órganos linfoides. En los perros se apreciaron infecciones, que por lo general estaban relacionadas con la inmunodepresión. En un estudio de telemetría en perros se notaron 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 que no se observaron efectos adversos en los estudios de perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la máxima dosis humana recomendada de 25 mg dos veces al día. Una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib dio resultados negativos.

El ruxolitinib no fue teratógeno, pero se asoció a un mayor número de pérdidas postimplantacionales y disminuciones del peso fetal. No se observaron efectos sobre la fecundidad. En un estudio del desarrollo pre y posnatal, no se observaron signos adversos en los índices de fecundidad ni en los parámetros de supervivencia, crecimiento y desarrollo embrionarios. El ruxolitinib no fue mutágeno ni clastógeno. Tampoco fue cancerígeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Indicar condiciones de almacenamiento según lo aprobado en el registro sanitario.

Véase la caja plegable.

Jakavi no debe utilizarse tras la fecha de caducidad indicada en el envase («EXP»).

REF.: RF585975/14

REG.ISP N° F-21873/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg

Jakavi debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Julio de 2014

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza