

## **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**

Agente antineoplásico, Inhibidor de protein cinasa. Cód. ATC: L01EJ01

## **INDICACIONES**

### *Mielofibrosis (MF)*

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 (PV)*

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

### *Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH)*

Jakavi® está indicado para el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de injerto contra Huésped aguda y crónica, que tengan al menos 6 años de edad y presenten una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otras terapias sistémicas.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### **Mecanismo de acción (MA)**

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las cinasas de la familia Jano (JAK) JAK1 y JAK2 (valores de CI<sub>50</sub> 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 mediadas por las JAK implica la incorporación de los transductores de señales y activadores de la transcripción STAT 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 sobrevida de células malignas.

Se sabe que la mielofibrosis (MF) y la Policitemia Vera (PV) son neoplasias mieloproliferativas (NMP) asociadas a la 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 de función, como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos de regulación negativa. Los pacientes con mielofibrosis presentan una desregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, con independencia del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F. 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 citocinas, de neoplasias malignas hematológicas, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citocinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F; la CI<sub>50</sub> es de entre 80 y 320 nM. En un modelo murino de neoplasia mieloproliferativa portadora de la mutación JAK2V617F, la administración oral de ruxolitinib previno la esplenomegalia, disminuyó preferentemente el número de células portadoras de la mutación JAK2V617F en el bazo, redujo el número de citocinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF-alfa, IL-6) y aumentó significativamente la supervivencia en el ratón en dosis que no causaron efectos mielodepresores.

Las vías de transducción de señales JAK-STAT desempeñan un papel fundamental en la regulación del desarrollo, la proliferación y la activación de varios tipos de células inmunitarias importantes en la patogenia de la EICH. En un modelo murino de EICH

aguda, la administración oral de ruxolitinib se asoció a una disminución de la expresión de citocinas inflamatorias en los homogeneizados de colon y a una disminución de la infiltración por células inmunitarias en el colon.

### Propiedades farmacodinámicas

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citocinas, en sangre de sujetos sanos y pacientes con MF o PV. Ruxolitinib produce una inhibición máxima de la fosforilación de STAT3 2 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 MF, lo cual indica que no se produce una acumulación del compuesto original ni de los 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 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 ( $C_{\text{máx}}$ ) aproximadamente 1 hora después de la administración. Un estudio del balance de masas en seres humanos indicó que la absorción oral de ruxolitinib es del 95% o mayor. La  $C_{\text{máx}}$  media y la exposición total (ABC) media de 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 cuando el medicamento se administró con una comida rica en grasas. La  $C_{\text{máx}}$  media disminuyó moderadamente (un 24%) pero el ABC 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 estado estacionario ( $V_{D,\text{eq}}$ ) es de 75 litros en pacientes con MF con una variabilidad interindividual del 29,4% y 75 litros en pacientes con PV con una variabilidad interindividual asociada de 22,6%. La  $V_{D,\text{eq}}$  media en pacientes adolescentes y adultos con EICH aguda es de 67,5 l, mientras que en pacientes con EICH crónica es de 60,9 l. El  $V_{D,\text{eq}}$  medio es de aproximadamente 30 l en los pacientes pediátricos con EICH aguda o crónica y con una superficie corporal (SC) inferior a 1. 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 de cuerpo entero efectuado en ratas reveló que ruxolitinib no atraviesa la barrera hematoencefálica.

### ***Biotransformación y metabolismo***

Los estudios *in vitro* indican que las principales enzimas responsables del metabolismo de ruxolitinib son la CYP3A4 y la CYP2C9. 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 constituyen el 25% y el 11% del ABC original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica del compuesto original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos en conjunto contribuyen 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 [<sup>14</sup>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 de ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente.

### ***Linearidad/ no linearidad***

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***

Los estudios en sujetos sanos no han revelado diferencias importantes en la farmacocinética de ruxolitinib entre personas de sexo o raza distintos.

#### ***Farmacocinética poblacional***

En un análisis farmacocinético de una población de pacientes con MF, no se reveló ninguna relación clara entre la depuración del fármaco administrado por vía 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% en pacientes con MF. La depuración fue de 12,7 l/h en los pacientes con PV, con una variabilidad interindividual del 42%, y no se apreció una relación clara entre la depuración oral y el sexo biológico, la edad o la raza de la persona en esta población de pacientes. La depuración fue de 10,4 l/h en pacientes adultos y adolescentes con EICH aguda y de 7,8 l/h en pacientes adolescentes y adultos con EICH crónica, con una variabilidad interindividual del 48,7 %. En pacientes pediátricos con EICH aguda o crónica y superficie corporal inferior a 1, la depuración estuvo entre 6,5 l/h y 7 l/h. No fue evidente una relación entre la depuración oral y el sexo biológico, la edad del paciente o la raza, según una evaluación de farmacocinética poblacional en pacientes con EICH. Con una dosis de 10 mg dos veces al día, la exposición aumentó en pacientes con EICH con una superficie corporal (BSA) baja. En sujetos con una BSA de 1 m<sup>2</sup>, 1,25 m<sup>2</sup> y 1,5 m<sup>2</sup>, la exposición media prevista (ABC) fue respectivamente un 31 %, un 22 % y un 12 % mayor que la del adulto típico (1,79 m<sup>2</sup>).

### **Pacientes pediátricos**

No se ha determinado la farmacocinética de Jakavi® en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con MF o PV.

Al igual que en los pacientes adultos con EICH, ruxolitinib se absorbió rápidamente luego de la administración oral a pacientes pediátricos con EICH. Con la administración de 5 mg dos veces al día a niños de entre 6 y 11 años y de 4 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día a niños de entre 2 y 5 años se alcanzó una exposición semejante a la obtenida con la dosis de 10 mg dos veces al día en adolescentes y adultos, lo que confirma la estrategia de ajuste de la exposición aplicada como parte de la hipótesis de extrapolación. En los estudios REACH4 y REACH5, Jakavi® no se ha evaluado en pacientes pediátricos menores de 2 años con EICH aguda o crónica, por lo que se ha empleado un modelo farmacocinético fisiológico, que tiene en cuenta aspectos relacionados con la edad en pacientes más jóvenes, para predecir la exposición en estos pacientes, a partir de los datos de pacientes de entre 2 y 17 años.

Según un análisis farmacocinético poblacional agrupado en pacientes pediátricos con EICH aguda o crónica, la depuración de ruxolitinib disminuyó al disminuir la superficie corporal. Una vez corregido el efecto en la superficie corporal, otros factores demográficos, como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal, no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición a ruxolitinib.

### **Insuficiencia renal**

Después de la administración de una sola dosis de 25 mg de Jakavi®, los sujetos con diversos grados de disfunción renal y los sujetos con función renal normal presentaban una farmacocinética similar. No obstante, los valores de ABC plasmáticos de los metabolitos de ruxolitinib tendieron a aumentar a medida que aumentaba la severidad de la disfunción renal sobre todo en los sujetos con insuficiencia renal terminal (IRT) que necesitan hemodiálisis. Ruxolitinib no se elimina por diálisis. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina menor que 30 ml/min). En pacientes con IRT se recomienda modificar la pauta posológica (ver “POSOLOGÍA/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 media de ruxolitinib aumentó en un 87%, un 28% o un 65% mayor, respectivamente, que la 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 vida media de eliminación terminal en los pacientes con disfunción hepática era más larga que la de los sujetos sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en pacientes con MF y PV que presenten disfunción hepática (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

No se ha observado que la disfunción hepática leve, moderada o severa en pacientes con EICH tenga repercusiones en ningún parámetro del modelo farmacocinético poblacional.

### **Estudios clínicos**

#### **Mielofibrosis**

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados de Fase III (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con MF [primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a

trombocitemia esencial (idiopática)]. En ambos estudios, los pacientes presentaban 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 comprendían dichos criterios eran: edad >65 años, presencia de síntomas generales (pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos) anemia (hemoglobina <10 g/dl), leucocitosis (antecedentes de cifras leucocíticas >25 X 10<sup>9</sup>/l) y blastos circulantes ≥1%. La dosis inicial de Jakavi® se basó en el recuento de plaquetas. Los pacientes con recuento de plaquetas de entre 100.000 y 200.000/mm<sup>3</sup> recibieron inicialmente 15 mg de ruxolitinib (Jakavi®) dos veces al día y los que tenían recuento de plaquetas >200.000/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>, y 190 (63,1%) tenían un recuento plaquetario inicial >200.000/mm<sup>3</sup>. Los pacientes con cifras de plaquetas ≤100.000/mm<sup>3</sup> no eran aptos para participar en para los estudios COMFORT. En el estudio EXPAND, un ensayo de fase Ib, sin enmascaramiento y de búsqueda de dosis en pacientes con MF primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática), la dosis inicial máxima segura para los pacientes con cifras de plaquetas iniciales ≥50 000 y <100 000/mm<sup>3</sup> fue de 10 mg administrados dos veces al día. 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/mm<sup>3</sup>, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 75.000 a ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 50.000 a ≤75.000/mm<sup>3</sup>.

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 incluyeron 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 ≥50% en la puntuación total de síntomas con respecto al inicio —determinada con 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 (MTD) (en proporción 2:1). El MTD fue elegido por el investigador según la situación individual de cada paciente. En el grupo del MTD, 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 ≥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  $\geq 35\%$  con respecto al inicio en los pacientes que respondían al tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, los datos personales y las características de la enfermedad de los pacientes eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 68 años, el 61% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 54% de ellos, de sexo masculino. La mitad de los pacientes (50%) padecían de MF primaria, el 31% sufría de MF secundaria a policitemia vera y el 18% padecía de MF secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática). El 21% de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos durante el período de 8 semanas semanas posteriores a su inclusión en el estudio. El recuento medio de plaquetas fue de 251 000/mm<sup>3</sup>. El setenta y seis por ciento (76%) de los pacientes eran portadores de la mutación que codificaba la sustitución V617F en la proteína JAK. El bazo de los pacientes tenía una longitud mediana palpable de 16 cm. Al inicio del estudio, el 37,4% de los pacientes del grupo de Jakavi® sufrían de anemia 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 anemia 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 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 tenía MF primaria, el 31% tenía MF secundaria a PV y el 16% padecía de MF secundaria (posterior) a trombocitemia idiopática. El diecinueve por ciento (19%) de los pacientes fueron considerados "dependientes de transfusiones" al inicio. El bazo de los pacientes tenía una longitud mediana palpable de 15 cm. Al inicio del estudio, el 34,2% de los pacientes del grupo de Jakavi® sufrían de anemia 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 anemia 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 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 MTD (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)	MTD (n=72)
Tiempo	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de sujetos con reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalo de confianza del 95%	34,1 - 50,1	0 - 3,6	21,3 - 36,6	0,0 - 5,0
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

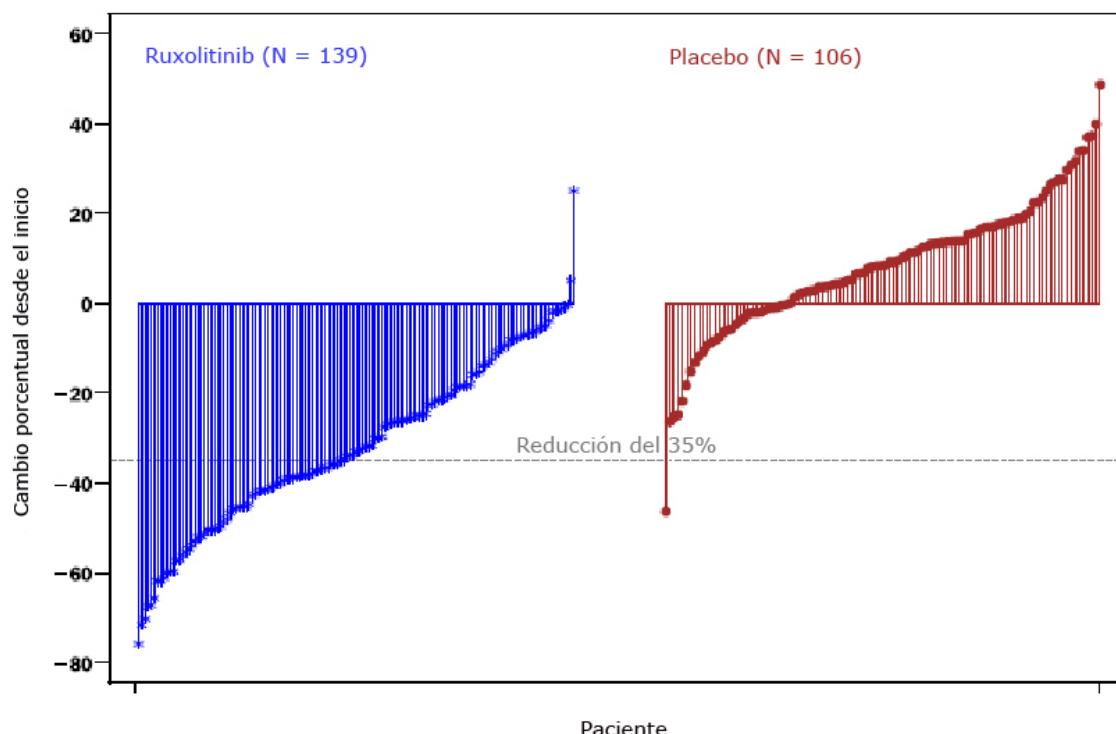
En el estudio COMFORT-I, el 41,9% de los pacientes del grupo de Jakavi® presentaban una reducción de por lo menos el 35% del volumen del bazo a la semana 24 con respecto al inicio, frente al 0,7% de los pacientes del grupo del placebo. Una proporción similar de pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción de por lo menos el 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 de por lo menos el 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 MTD. Uno de los criterios secundarios fue la proporción de pacientes que presentaban una reducción de por lo menos el 35% del volumen del bazo a la semana 24 (con respecto al inicio). La proporción de pacientes del grupo de Jakavi® que presentaron dicha reducción (31,9%, 46 pacientes) fue significativamente mayor que la de pacientes del grupo que recibió el MTD (0%, ningún paciente) (valor de  $p <0,0001$ ).

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi® presentó una reducción de por lo menos el 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 [MF primaria, MF secundaria a policitemia vera o MF secundaria a trombocitemia (idiopática)].

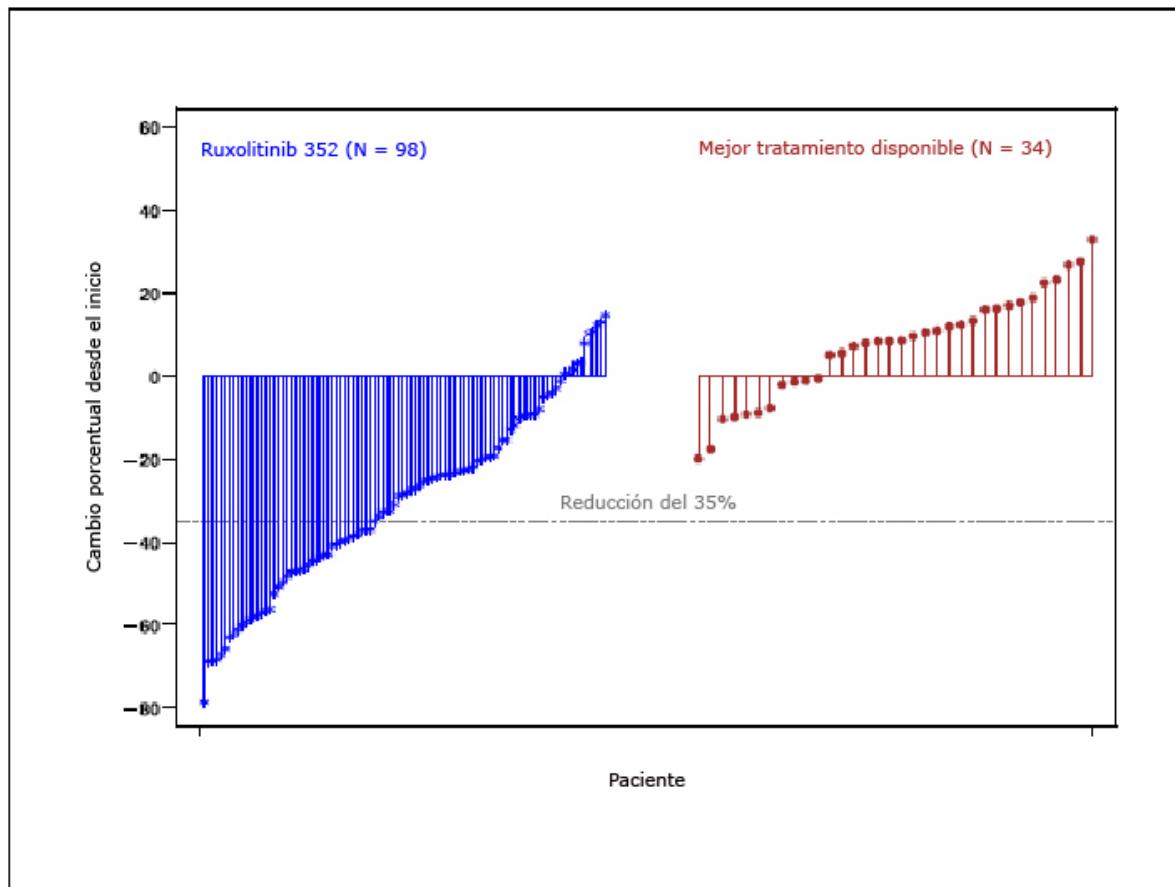
La Figura 1 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 en el estudio COMFORT-I. Entre los 139 pacientes del grupo de Jakavi® en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos los pacientes, excepto dos, presentaron 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 MTD 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 de por lo menos el 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 de por lo menos el 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® mejoró los síntomas relacionados con la MF y la calidad de vida de los pacientes con MF (primaria o secundaria a PV o a trombocitemia idiopática). En el estudio COMFORT-I, los síntomas de MF se registraron usando el diario MF-SAF v2.0 modificado 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® presentó una mejora al menos un 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 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 MTD – criterio exploratorio–, lo cual concuerda con los resultados del estudio COMFORT-I.

En el estudio COMFORT-I tras un de seguimiento de 34,3 meses, la tasa de mortalidad fue 27,1% (42 de 155 pacientes) en el grupo de Jakavi® y del 35,1% (54 de 154) en el de placebo. Hubo una reducción del 31,3% del riesgo de muerte en el grupo de Jakavi® con comparación con el placebo (HR: 0,687; IC del 95%: 0,459-1,029;  $p = 0,0668$ ). En el análisis final, tras 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 el estudio COMFORT II tras un seguimiento mediano de 34,7%, la tasa de mortalidad fue del 19,9% (29 de 146 pacientes) en el grupo de Jakavi® y del 30,1% (22 de 73 pacientes) en el del MTD. Hubo una reducción del 52% en el riesgo de muerte en el grupo de Jakavi® en comparación con el grupo del MTD (HR: 0,48; IC del 95%: 0,28-0,85;  $p=0,009$ ). En el análisis final, tras 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, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE) en 222 pacientes con PV que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Un total de 110 pacientes fueron asignados aleatoriamente

al grupo del Jakavi® 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%).

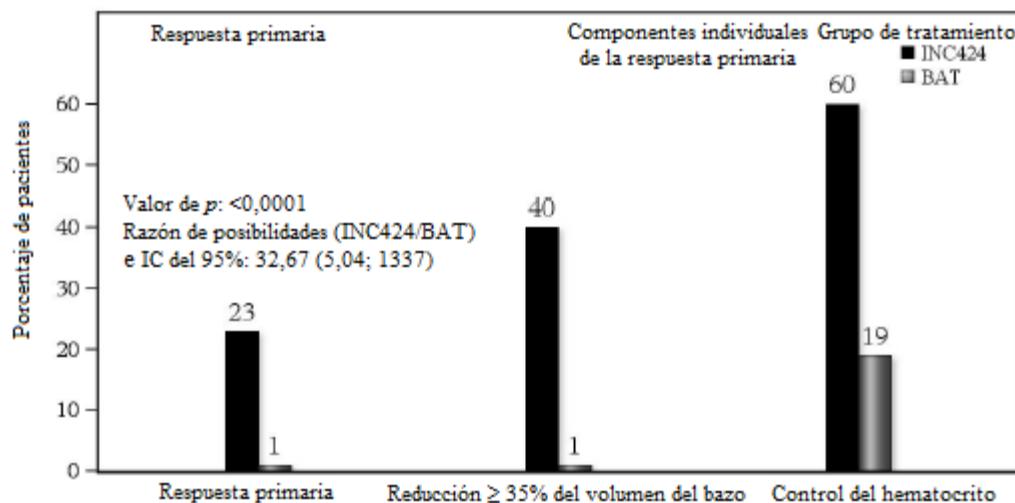
Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre ambos grupos terapéuticos. La edad mediana era de 60 años (intervalo de valores: 33 a 90 años). Los pacientes del grupo del Jakavi® tenían diagnóstico de PV desde hacía 8,2 años (mediana de valores) 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%) comparado con el grupo del MTD (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 MTD, y se consiguió una reducción de por lo menos el 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 MTD (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 MTD ( $p=0,0013$ ), 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 MTD ( $p<0,0001$ ).

**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® lograron una reducción ≥50% en la TSS-14 (TSS basada en 14 ítems) y la TSS-5 (TSS basada en 5 ítems), respectivamente, y solo el 5% y el 11% de los pacientes que recibieron el 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 total de 66% de los pacientes tratados con Jakavi® 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 Jakavi® a la semana 32 (78% frente al 33%).

Los análisis adicionales del estudio RESPONSE para evaluar la durabilidad de la respuesta a las semanas 80 y 256 tras la aleatorización. De los 25 pacientes que lograron una respuesta primaria en la semana 32, 3 pacientes habían presentado progresión en la semana 80 y 6 pacientes la habían presentado a 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 ≥35% en el volumen del bazo desde el inicio

n/a: no aplica

Se llevó a cabo un segundo estudio de fase IIIb, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE-2) en 149 pacientes con PV que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea pero no presentaban esplenomegalias palpables. Un total de 74 y 75 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de Jakavi® y del MTD, respectivamente. La dosis inicial y los ajustes posológicos de Jakavi® y del MTD elegido por el investigador fueron similares a los del estudio RESPONSE. Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables en ambos grupos terapéuticos y similares a la población de pacientes del estudio RESPONSE. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que lograban un control del hematocrito (ausencia de necesidad de flebotomía) a la semana 28. El criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa a la semana 28.

RESPONSE-2 cumplió su objetivo principal, puesto que una mayor proporción de pacientes del grupo de Jakavi® (62,2%) alcanzaron el criterio principal de valoración en comparación con el grupo del MTD (18,7%) ( $p <0,0001$ ). También se alcanzó el criterio de valoración secundario clave, ya que un porcentaje significativamente mayor de pacientes lograron una remisión hematológica completa en el grupo de Jakavi® (23,0%) en comparación con el grupo del MTD (5,3%;  $p = 0,0019$ ). A la semana 28, la proporción de pacientes que lograron una reducción  $\geq 50\%$  de la carga sintomática (según la puntuación total de síntomas del NMP-SAF) fue del 45,3% en el grupo de Jakavi® y del 22,7% en el grupo del MTD.

### **Enfermedad de Injerto Contra Huésped**

En dos estudios de fase III aleatorizados, multicéntricos y sin enmascaramiento se investigó el uso de Jakavi® en pacientes mayores de 12 años con EICH aguda (REACH2) o EICH crónica (REACH3) que habían recibido un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (ATCM) y presentado una respuesta insuficiente a los corticoesteroides y otros tratamientos sistémicos. La dosis inicial de Jakavi® fue de 10 mg dos veces al día.

### ***Enfermedad de Injerto contra Huésped aguda en adolescentes y adultos***

En el estudio REACH2, 309 pacientes con EICH aguda de grado II a IV y resistente a los corticoesteroides fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir Jakavi® o el MTD. Se estratificó a los pacientes en función de la severidad de la EICH aguda en el momento de la aleatorización. Se determinó resistencia a los corticoesteroides cuando los pacientes presentaban progresión después de al menos 3 días, no respondían al cabo de 7 días o presentaban una recaída al reducir la dosis de corticoesteroides.

El MTD, que el investigador eligió en función del cuadro del paciente, consistía en globulina antitimocítica (GAT), fotoférésis extracorpórea (ECP), células mesenquimatosas estromales (CME), metotrexato (MTX) en dosis bajas, micofenolato mofetilo (MMF), inhibidores de mTOR (everolímus o sirolímus), etanercept o infliximab.

Además de Jakavi® o el MTD, los pacientes podían haber recibido el tratamiento de apoyo habitual del alotrasplante de células madre hematopoyéticas, que incluye antiinfecciosos y transfusiones, así como los medicamentos para la profilaxis y el tratamiento habitual de la EICH aguda iniciados antes de la aleatorización, por ejemplo, corticoesteroides sistémicos e inhibidores de la calcineurina (CNI) como ciclosporina o tacrolímus. Se permitió el uso de corticoesteroides tópicos o inhalados de acuerdo con las guías del centro.

A los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del MTD se les permitió pasar al grupo de Jakavi® después de la visita del día 28. Se podía reducir gradualmente la dosis de Jakavi® a partir de la visita del día 56 en los pacientes con respuesta al tratamiento.

Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio estaban equilibrados entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 54 años (intervalo: de 12 a 73 años). De los pacientes incluidos en el estudio, el 2,9% eran adolescentes, el 59,2% eran varones y el 68,9% eran blancos. La mayoría de los pacientes incluidos presentaban una neoplasia maligna subyacente.

La severidad de la EICH aguda era de grado II en el 34% y el 34%, de grado III en el 46% y el 47% y de grado IV en el 20% y el 19% de los pacientes de los grupos de tratamiento con Jakavi® y con el MTD, respectivamente.

Los motivos por los que los pacientes tuvieron una respuesta insuficiente a los corticoesteroides en los grupos de tratamiento con Jakavi® y con el MTD fueron: i) imposibilidad de conseguir una respuesta después de 7 días de tratamiento con corticoesteroides (46,8% y 40,6%, respectivamente); ii) reaparición de la enfermedad al reducir la dosis de corticoesteroide (30,5% y 31,6%, respectivamente), o iii) progresión de la enfermedad después de 3 días de tratamiento (22,7% y 27,7%, respectivamente).

Entre todos los pacientes, los órganos afectados con más frecuencia por la EICH fueron la piel (54,0%) y la porción baja del tubo digestivo (68,3%). En el grupo de Jakavi® hubo más pacientes con EICH aguda con afectación cutánea (60,4%) y hepática (23,4%) que en el grupo del MTD (afectación cutánea: 47,7% y afectación hepática: 16,1%).

El tratamiento sistémico previo para la EICH aguda utilizado con más frecuencia consistió en corticoesteroides + CNI (49,4% en el grupo de Jakavi® y 49% en el grupo del MTD).

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) al día 28, definida como la proporción de pacientes de cada grupo que presentaban una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) sin necesidad de otros tratamientos sistémicos con motivo de una progresión anterior, una respuesta variada o la ausencia de respuesta, según la evaluación del investigador de acuerdo con los criterios establecidos por Harris *et al* (2016).

El criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes que presentaban una respuesta el día 28 y la mantuvieron hasta el día 56.

Otro criterio de valoración secundario fue la supervivencia sin fracaso (SSF), un criterio de valoración compuesto cronométrico definido como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y i) la recaída o recurrencia de la enfermedad subyacente, ii) la muerte no asociada a una recaída o iii) la adición o el inicio de otro tratamiento sistémico.

El estudio REACH2 cumplió su objetivo principal. La TRG al día 28 de tratamiento resultó ser más alta en el grupo de Jakavi® (62,3%) que en el del MTD (39,4%). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de *p* unilateral en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel estratificada <0,0001, OR: 2,64; IC del 95%: 1,65; 4,22).

También se observó una mayor proporción de pacientes con respuesta completa en el grupo de Jakavi® (34,4%) que en el grupo del MTD (19,4%).

La TRG a los 28 días era del 76% para la EICH de grado II, del 56% para la EICH de grado III y del 53% para la EICH de grado IV en el grupo de Jakavi®, y del 51% para la

EICH de grado II, del 38% para la EICH de grado III y del 23% para la EICH de grado IV en el grupo del MTD.

De los pacientes sin respuesta al día 28 en los grupos de Jakavi® y del MTD, el 2,6% y el 8,4% presentaban progresión de la enfermedad, respectivamente.

Los resultados globales se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4 - Tasa de respuesta global al día 28 en el estudio REACH2**

	Jakavi®		MTD	
	N = 154		N = 155	
	n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%
Respuesta global	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (IC del 95%)	2,64 (1,65; 4,22)			
Valor de p	$p < 0,0001$			
Respuesta completa	53 (34,4)		30 (19,4)	
Respuesta parcial	43 (27,9)		31 (20,0)	

Se cumplió el criterio de valoración secundario clave del estudio. La TRG duradera al día 56 fue del 39,6% (IC del 95%: 31,8; 47,8) en el grupo de Jakavi® y del 21,9% (IC del 95%: 15,7; 29,3) en el grupo del MTD. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (OR: 2,38; IC del 95%: 1,43; 3,94;  $p = 0,0005$ ). La proporción de pacientes con RC fue del 26,6% en el grupo de Jakavi® y del 16,1% en el grupo del MTD. En total, 49 pacientes inicialmente aleatorizados al grupo del MTD pasaron al grupo de Jakavi®.

En cuanto al criterio de valoración secundario (la SSF), se observaron menos eventos en el grupo de Jakavi® (91; 59,1%) que en el del MTD (121; 78,1%). Entre los pacientes aleatorizados, la tasa de incidencia estimada de experimentar un evento definitorio de SSF a lo largo de un mes fue más baja en el grupo de Jakavi® (18,47%; IC del 95%: 12,74; 25,04) que en el del MTD (49,13%; IC del 95%: 40,94; 56,80). Los datos adicionales de seguimiento siguen siendo favorables a Jakavi®. La mediana de la SSF con Jakavi® fue estadísticamente más prolongada que con el MTD (4,86 meses en comparación con 1,02 meses; HR: 0,49, IC del 95%: 0,37; 0,63;  $p < 0,0001$ ).

#### *Enfermedad del injerto contra el huésped crónica en adolescentes y adultos*

En el estudio REACH3, 329 pacientes con EICH crónica moderada o severa y resistente a los corticoesteroides fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir Jakavi® o el MTD. Se estratificó a los pacientes en función de la severidad de la EICH crónica en el momento de la aleatorización. Se determinó resistencia a los corticoesteroides cuando los pacientes no respondían al tratamiento o presentaban progresión de la enfermedad al cabo de 7 días, o presentaban enfermedad persistente durante 4 semanas o una recaída en las dos ocasiones en que se intentó reducir la dosis de corticoesteroide.

El MTD, que el investigador eligió en función del cuadro del paciente, consistía en fotoférésis extracorpórea (ECP), metotrexato (MTX) en dosis bajas, micofenolato mofetilo (MMF), inhibidores de mTOR (everolímus o sirolímus), infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib o ibrutinib.

Además de Jakavi® o el MTD, los pacientes podían haber recibido el tratamiento de apoyo habitual del alotrasplante de células madre hematopoyéticas, que incluye antiinfecciosos y transfusiones, así como los medicamentos para la profilaxis y el tratamiento habitual de la EICH crónica iniciados antes de la aleatorización, lo que incluye corticoesteroides sistémicos y CNI (ciclosporina o tacrolímus). Se permitió el uso de corticoesteroides tópicos o inhalados de acuerdo con las guías del centro.

A los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del MTD se les permitió intercambiar a la rama de Jakavi® después de la visita del día 1 del ciclo 7 (semana 24). Se permitió reducir gradualmente la dosis de Jakavi® a partir de la visita del día 1 del ciclo 7.

Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio estaban equilibrados entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 49 años (intervalo: de 12 a 76 años). De los pacientes incluidos en el estudio, el 3,6% eran adolescentes, el 61,1% eran varones y el 75,4% eran blancos. La mayoría de los pacientes incluidos presentaban una neoplasia maligna subyacente.

La severidad en el momento del diagnóstico de la EICH crónica resistente a corticoesteroides se encontraba equilibrada entre los dos grupos de tratamiento, siendo moderada en el 41% y el 45% y severa en el 59% y el 55% de los pacientes de los grupos de Jakavi® y del MTD, respectivamente.

La respuesta insuficiente de los pacientes a los corticoesteroides en los grupos de Jakavi® y del MTD se caracterizó por: i) ausencia de respuesta o progresión de la enfermedad después de al menos 7 días de tratamiento con dosis de corticoesteroides, expresadas en equivalentes de prednisona, de 1 mg/kg/d (37,6% y 44,5%, respectivamente); ii) persistencia de la enfermedad después de 4 semanas de tratamiento con 0,5 mg/kg/d (35,2% y 25,6%), o iii) dependencia de los corticoesteroides (27,3% y 29,9%, respectivamente).

El 73% y el 45% de los pacientes del grupo de Jakavi® presentaban afectación cutánea y pulmonar, en comparación con el 69% y el 41% del grupo del MTD.

Los tratamientos sistémicos previos utilizados con más frecuencia para la EICH crónica fueron los corticoesteroides (43% en el grupo de Jakavi® y 49% en el grupo del MTD) y la combinación de corticoesteroides + CNI (41% de los pacientes en el grupo de Jakavi® y 42% en el grupo del MTD).

El criterio de valoración principal fue la TRG al día 1 del ciclo 7, definida como la proporción de pacientes de cada grupo que presentaban una RC o una RP sin necesidad de otros tratamientos sistémicos con motivo de una progresión anterior, una respuesta variada o la ausencia de respuesta, según la evaluación del investigador de acuerdo con los criterios del NIH.

Los criterios de valoración secundarios clave fueron la SSF y la proporción de pacientes que mostraron una mejoría en la puntuación de síntomas de Lee modificada (mLSS) el día 1 del ciclo 7. La SSF es un criterio de valoración compuesto cronometrónico definida por alguno de los eventos siguientes, el que ocurriese primero: i) recaída o recurrencia de la enfermedad subyacente o muerte debida a la enfermedad subyacente; ii) muerte no

asociada a una recaída, o iii) adición o inicio de otro tratamiento sistémico para la EICH crónica.

El estudio REACH3 cumplió su objetivo principal. La TRG a la semana 24 era más alta en el grupo de Jakavi® (49,7%) que en el del MTD (25,6%). Existía una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de  $p$  unilateral en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel estratificada  $<0,0001$ , OR: 2,99; IC del 95%: 1,86; 4,80). Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Entre los pacientes sin respuesta al día 1 del ciclo 7 en los grupos de Jakavi® y del MTD, el 2,4% y el 12,8% presentaban progresión de la enfermedad, respectivamente.

**Tabla 5 - Tasa de respuesta global el día 1 del ciclo 7 en el estudio REACH3**

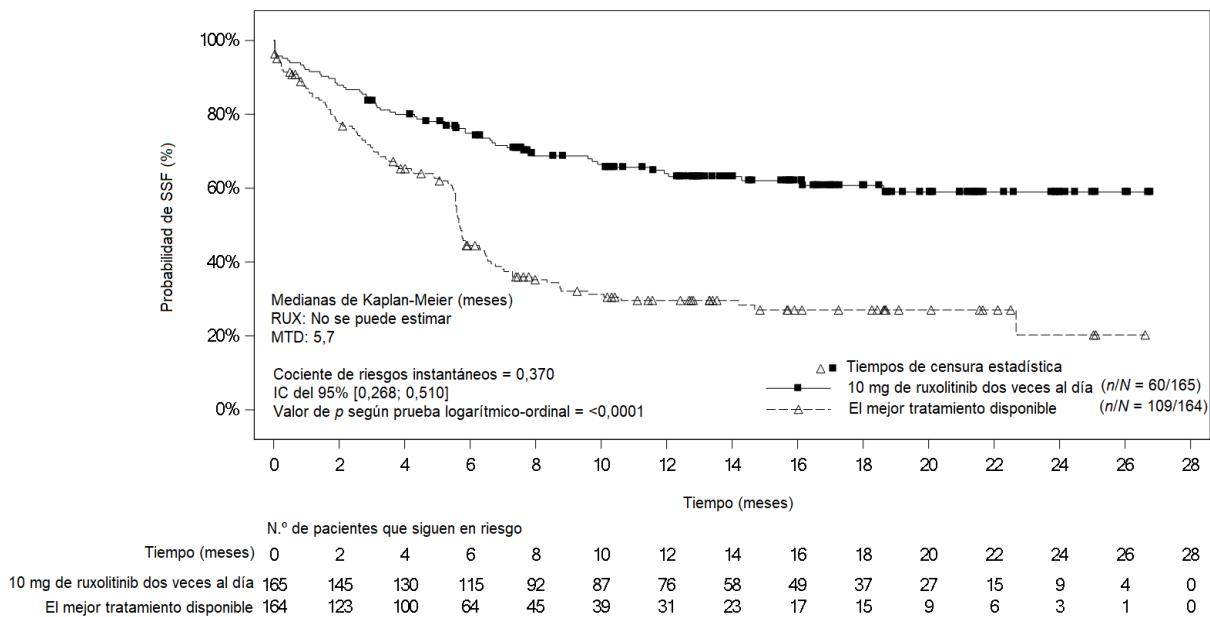
	Jakavi®		MTD	
	<b>N = 165</b>		<b>N = 164</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>n (%)</b>	<b>IC del 95%</b>
Respuesta global	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (IC del 95%)	2,99 (1,86; 4,80)			
Valor de $p$	$p < 0,0001$			
Respuesta completa	11 (6,7)		5 (3,0)	
Respuesta parcial	71 (43,0)		37 (22,6)	

También se alcanzaron los dos criterios de valoración secundarios clave. La SSF demostró que Jakavi® era superior al MTD de forma estadísticamente significativa (HR: 0,370; IC del 95%: 0,268; 0,510), con una disminución del riesgo del 63% (ver la Figura 4). La probabilidad de SSF a los 6 meses (IC del 95%) fue del 74,9% (67,5%; 80,9%) y del 44,5% (36,5%; 52,1%) en los grupos de Jakavi® y del MTD, respectivamente. La mayoría de los eventos definitorios de SSF consistieron en «adición o inicio de otro tratamiento sistémico para la EICH crónica». La probabilidad de este evento a los 6 meses fue del 13,5% y del 48,5% en los grupos de Jakavi® y del MTD, respectivamente. La tasa de pacientes con respuesta, según una mejoría  $\geq 7$  puntos de la puntuación total de síntomas respecto a la mLSS inicial, mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0011$ ) entre los grupos de Jakavi® (24,2%) y del MTD (9,8%).

Otro criterio de valoración secundario fue la mejor respuesta global (MRG), definida como la proporción de pacientes que lograron una TRG (RC + RP) en algún momento hasta el día 1 del ciclo 7. La MRG hasta el día 1 del ciclo 7 fue más alta en el grupo de Jakavi® (76,4%) que en el del MTD (60,4%).

La probabilidad estimada de mantener la MRG a los 12 meses fue más alta en el grupo de Jakavi® que en el del MTD (64,5% [IC del 95%: 58,9; 76,3] y 40,3% [IC del 95%: 30,3; 50,2]).

Figura 4 - Estimación de Kaplan-Meier de la Supervivencia libre de eventos



### Enfermedad del injerto contra el huésped aguda en pacientes pediátricos

En el estudio REACH4, 45 pacientes pediátricos con EICH aguda de grado II-IV recibieron tratamiento con Jakavi® añadido a corticoesteroides para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de Jakavi®. Los pacientes se incluyeron en 4 grupos en función de la edad:

- Grupo 1 (edad de  $\geq 12$  años a  $< 18$  años,  $N = 18$ ),
- Grupo 2 (edad de  $\geq 6$  años a  $< 12$  años,  $N = 12$ ),
- Grupo 3 (edad de  $\geq 2$  años a  $< 6$  años,  $N = 15$ ),
- Grupo 4 (edad de  $\geq 28$  días a  $< 2$  años,  $N = 0$ ).

Las dosis empleadas en cada grupo se listan en la Tabla 6. Los pacientes recibieron tratamiento durante 24 semanas o hasta la suspensión del tratamiento. Jakavi® se administró en forma de comprimido de 5 mg o como cápsula o solución oral a los pacientes pediátricos menores de 12 años.

Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento sistémico previo contra la EICH aguda o que no hubieran recibido anteriormente tratamiento para la EICH aguda. Además de Jakavi®, los pacientes podían haber recibido el tratamiento complementario habitual para el alotrasplante de células madre, que incluye medicamentos antiinfecciosos y apoyo con transfusiones. Se permitió el uso continuado de corticoesteroides sistémicos, inhibidores de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrolímus) y/o tratamientos con corticoesteroides tópicos según las directrices del centro. Se permitió reducir gradualmente la dosis de Jakavi® a partir de la visita del día 56.

El 62,2% ( $n = 28$ ) y el 37,8% ( $n = 17$ ) de los pacientes fueron de sexo masculino y femenino, respectivamente. Había 27 pacientes (60,0%) con una neoplasia maligna subyacente, siendo la más frecuente la leucemia (26 pacientes, 57,8%).

De los 45 pacientes pediátricos incluidos en REACH4, 13 (el 28,9%) tenían una EICH aguda sin tratamiento previo y 32 (el 71,1%) tenían una EICH aguda con resistencia a los

corticoesteroides. Al inicio del estudio, el 64,4% de los pacientes tenían una EICH aguda de grado II, el 26,7% de grado III y el 8,9% de grado IV.

La TRG a los 28 días (criterio principal de valoración de la eficacia) en el estudio REACH4 fue del 84,4% (IC del 90%: 72,8; 92,5) en todos los pacientes, con RC en el 48,9% de los pacientes y RP en el 35,6% de los pacientes. En cuanto al estado previo al tratamiento, la TRG a los 28 días fue del 90,6% en los pacientes con resistencia a los corticoesteroides y del 69,2% en los pacientes sin tratamiento previo.

La tasa de TRG duradera a los 56 días (determinada por el porcentaje de pacientes que presentaron RC o RP a los 28 días y que seguían presentando RC o RP a los 56 días) fue del 66,7% en el conjunto de pacientes del estudio REACH4, del 68,8% en los pacientes con resistencia a los corticoesteroides y del 61,5% en los pacientes que nunca habían recibido tratamiento.

En el estudio REACH2, se observaron respuestas a los 28 días en 4 de los 5 pacientes adolescentes con EICH aguda (3 pacientes presentaron RC y 1 RP) en el grupo de Jakavi® y en 3 de los 4 pacientes adolescentes (3 presentaron RC) en el grupo del MTD.

En la Tabla 6 se presentan las TRG de todos los pacientes pediátricos tratados con Jakavi® (pacientes adolescentes del estudio REACH2 y pacientes pediátricos del estudio REACH4).

**Tabla 6 - Tasa de respuesta global a los 28 días en pacientes pediátricos con enfermedad del injerto contra el huésped aguda**

	REACH4				REACH2	REACH4 y 2
	≥12 - <18 años Jakavi® 10 mg d.v.d. <i>n</i> (%)	≥6 - <12 años Jakavi® 5 mg d.v.d. <i>n</i> (%)	≥2 - <6 años Jakavi® 4 mg/m <sup>2</sup> d.v.d. <i>n</i> (%)	Todos los pacientes <i>n</i> (%)	≥12 - <18 años Jakavi® 10 mg d.v.d <i>n</i> (%)	Total de sujetos pediátricos <i>n</i> (%)
	N = 18	N = 12	N = 15	N = 45	N = 5	N = 50
TRG Día 28	15 (83,3)	10 (83,3)	13 (86,7)	38 (84,4)	4 (80,0)	42 (84,0)
TRG IC del 90%	(62,3; 95,3)	(56,2; 97,0)	(63,7; 97,6)	(72,8; 92,5)	(34,3; 99,0)	(73,0; 91,8)
RC	8 (44,4)	4 (33,3)	10 (66,7)	22 (48,9)	3 (60,0)	25 (50,0)
RP	7 (38,9)	6 (50,0)	3 (20,0)	16 (35,6)	1 (20,0)	17 (34,0)

### *Enfermedad del injerto contra el huésped crónica en pacientes pediátricos*

En el estudio REACH5, 45 pacientes pediátricos con EICH crónica moderada o severa recibieron tratamiento con Jakavi® añadido a corticoesteroides para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de Jakavi®. Los pacientes se incluyeron en 4 grupos en función de la edad:

- Grupo 1 (edad de ≥12 años a <18 años, N = 22),
- Grupo 2 (edad de ≥6 años a <12 años, N = 16),
- Grupo 3 (edad de ≥2 años a <6 años, N = 7),
- Grupo 4 (edad de ≥28 días a <2 años, N = 0).

Las dosis empleadas en cada grupo se facilitan en la **Tabla 7** y los pacientes recibieron tratamiento durante 39 ciclos/156 semanas o hasta la suspensión del tratamiento. Jakavi® se administró en forma de comprimidos de 5 mg o de solución oral a pacientes pediátricos menores de 12 años.

Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento profiláctico sistémico previo contra la EICH crónica o que no hubieran recibido anteriormente tratamiento para la EICH crónica. Además de Jakavi®, los pacientes podían haber recibido el tratamiento complementario habitual para el alotrasplante de células madre, que incluye medicamentos antiinfecciosos y apoyo con transfusiones. Se permitió el uso continuado de tratamiento corticoesteroideo tópico de acuerdo con las guías del centro. Se permitió reducir gradualmente la dosis de Jakavi® a partir de la visita del día 1 del ciclo 7.

El 64,4% (*n* = 29) y el 35,6% (*n* = 16) de los pacientes fueron de sexo masculino y femenino, respectivamente. Un total de 30 pacientes (66,7%) presentaban antecedentes de neoplasia maligna subyacente antes del trasplante, siendo la leucemia la más frecuente (27 pacientes, 60%).

De los 45 pacientes pediátricos incluidos en REACH5, 17 (37,8%) eran pacientes con EICH crónica sin tratamiento previo y 28 (62,2%) tenían EICH crónica resistente a los corticoesteroides. La enfermedad era severa en el 62,2% y moderada en el 37,8% de los pacientes. Treinta y un pacientes (68,9%) tenían afectación cutánea, 18 (40,0%), afectación bucal y 14 (31,1%), afectación pulmonar.

La TRG del día 1 del ciclo 7 (criterio principal de valoración de la eficacia) fue del 40,0% (IC del 90%: 27,7; 53,3) en los pacientes pediátricos del estudio REACH5, del 39,3% en los pacientes con resistencia a los corticoesteroides y del 41,2% en los pacientes sin tratamiento previo (Tabla 7).

La mejor respuesta global (MRG) definida como el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta global (RC o RP) en cualquier momento hasta el día 1 del ciclo 7 o hasta el comienzo de un tratamiento sistémico adicional para la EICH crónica fue del 82,2% (IC del 90%: 70,2; 90,8) en todos los pacientes pediátricos del estudio REACH5.

En el estudio REACH3, se observaron respuestas el día 1 del ciclo 7 en 3 de los 4 pacientes adolescentes con EICH crónica (todos con RP) del grupo de Jakavi® y en 2 de los 8 pacientes adolescentes (ambos con RP) del grupo del MTD.

En la Tabla 7 se presentan las TRG de todos los pacientes pediátricos tratados con Jakavi® (pacientes adolescentes del estudio REACH3 y pacientes pediátricos del estudio REACH5).

**Tabla 7 - Tasa de respuesta global el día 1 del ciclo 7 en pacientes pediátricos con enfermedad del injerto contra el huésped crónica**

	REACH5				REACH3	REACH5 y 3
	≥12 - <18 años Jakavi® 10 mg d.v.d. <i>n</i> (%)	≥6 - <12 años Jakavi® 5 mg d.v.d. <i>n</i> (%)	≥2 - <6 años Jakavi® 4 mg/m <sup>2</sup> d.v.d. <i>n</i> (%)	Todos los pacientes <i>n</i> (%)	≥12 - <18 años Jakavi® 10 mg d.v.d. <i>n</i> (%)	Total de pacientes pediátricos <i>n</i> (%)
	<i>N</i> = 22	<i>N</i> = 16	<i>N</i> = 7	<i>N</i> = 45	<i>N</i> = 4	<i>N</i> = 49

TRG Día 1 del ciclo 7	8 (36,4)	8 (50,0)	2 (28,6)	18 (40,0)	3 (75,0)	21 (42,9)
TRG (IC del 90%) Día 1 del ciclo 7	(19,6; 56,1)	(27,9; 72,1)	(5,3; 65,9)	(27,7; 53,3)	(24,9; 98,7)	(30,8; 55,6)
RC	1 (4,5)	2 (12,5)	1 (14,3)	4 (8,9)	0	4 (8,2)
RP	7 (31,8)	6 (37,5)	1 (14,3)	14 (31,1)	3 (75,0)	17 (34,7)

### 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 de ruxolitinib en estudios de administración de dosis repetidas fueron médula ósea, sangre periférica y 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 respiratorio minuto. Las exposiciones ( $C_{\text{máx}}$  del fármaco libre) alcanzadas con la dosis máxima sin efectos adversos en los estudios de perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada en humanos de 25 mg dos veces al día. No se observaron efectos en una evaluación de los efectos neurofarmacológicos de ruxolitinib.

La administración de ruxolitinib a crías de rata tuvo efectos sobre los parámetros óseos y del crecimiento. Se administró ruxolitinib diariamente por sonda oral en dosis de entre 1,5 y 75 mg/kg/d desde el día 7 (equivalente a un recién nacido humano) hasta el día 63 posparto (pp); 15 mg/kg/d desde el día 14 (equivalente a un niño de 1 año) hasta el día 63 pp; y 5, 15 y 60 mg/kg/d desde el día 21 (equivalente a un niño de 2-3 años) hasta el día 63 pp. Las dosis de  $\geq 30$  mg/kg/d (1200 ng·h/ml basadas en el ABC del fármaco libre) provocaron fracturas y la finalización anticipada del tratamiento asignado a los grupos cuando el tratamiento se inició el día 7 pp. Se observó una reducción del crecimiento óseo con las dosis de  $\geq 5$  mg/kg/d ( $\geq 150$  ng·h/ml basadas en el ABC del fármaco libre) cuando el tratamiento se inició el día 7 pp y con las dosis  $\geq 15$  mg/kg/d ( $\geq 150$  ng·h/ml basadas en el ABC del fármaco libre) cuando el tratamiento se inició el día 14 o 21 pp. Según el ABC del fármaco libre, las fracturas y la reducción del crecimiento óseo ocurrieron con cifras de exposición que eran 13 y 1,5 veces mayores que la exposición observada en pacientes adultos tratados con la dosis máxima recomendada de 25 mg dos veces al día, respectivamente. Por lo general, cuanto más temprano se iniciaba la administración en el período posnatal, más severos eran los efectos. Aparte de los efectos sobre el desarrollo óseo, el perfil toxicológico en crías de rata fue semejante al observado en ratas adultas.

Los datos de toxicidad para la función reproductora se indican en el apartado Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear. Ruxolitinib no fue mutágeno ni clastógeno. Tampoco fue cancerígeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2 ni en un estudio de 2 años en ratas.

## POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Instrucciones para la supervisión

**Hemogramas:** antes de iniciar un tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma. Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se hayan estabilizado las dosis y, luego, según proceda clínicamente (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi® en mielofibrosis (MF) se basa en recuento de plaquetas (ver Tabla 8):

**Tabla 8 - Dosis inicial en Mielofibrosis:**

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

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

La dosis inicial recomendada de Jakavi® en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) se basa en la edad (ver Tabla 9).

**Tabla 9 - Dosis iniciales en la enfermedad del injerto contra el huésped**

Grupo de edad	Dosis inicial
12 años o más	10 mg por vía oral dos veces al día
De 6 años a menos de 12 años	5 mg por vía oral dos veces al día

Estas dosis iniciales en la EICH pueden administrarse utilizando el comprimido para los pacientes de 6 años en adelante que puedan tragar los comprimidos.

### Modificaciones posológicas

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

### Mielofibrosis y Policitemia vera

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

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada 2 semanas pasado dicho período.

Debe interrumpirse el tratamiento si los recuentos de plaquetas son menores que 50.000/mm<sup>3</sup> o los recuentos absolutos de neutrófilos, inferiores a 500/mm<sup>3</sup>.

En PV, 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, el tratamiento puede reanudarse con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden durante el tratamiento de la mielofibrosis tal como se indica en la Tabla 10, considérese la posibilidad de reducir la dosis a fin de evitar la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia.

**Tabla 10 - Dosis recomendada para Trombocitopenia en la Mielofibrosis**

	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 <sup>3</sup>	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
75.000 a <100.000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	Mantener	Mantener	Mantener	Mantener	Mantener

En PV, 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.

### **Enfermedad de Injerto Contra el Huésped**

En los pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento después de recurrir a las medidas habituales de apoyo, como factores de crecimiento, fármacos antiinfecciosos y transfusiones. Se recomienda realizar reducciones de un nivel de dosis (de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día o de 5 mg dos veces al día a 5 mg una vez al día). En los pacientes que sean incapaces de tolerar Jakavi® en dosis reducidas, se debe interrumpir el tratamiento. En la Tabla 11 se recogen las recomendaciones posológicas detalladas.

**Tabla 11 - Recomendaciones posológicas en pacientes con Enfermedad de Injerto contra Huésped que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total**

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Cifra de plaquetas <20.000 /mm <sup>3</sup>	Reducir la dosis de Jakavi® en un nivel de dosis. Si la cifra de plaquetas es ≥20.000/mm <sup>3</sup> en un plazo de 7 días, la dosis puede aumentarse hasta el nivel de dosis inicial; de lo contrario, mantener la dosis reducida.
Cifra de plaquetas <15.000 /mm <sup>3</sup>	Interrumpir la administración de Jakavi® hasta que la cifra de plaquetas sea ≥20.000/mm <sup>3</sup> ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de ≥500/mm <sup>3</sup> a <750/mm <sup>3</sup>	Reducir la dosis de Jakavi® en un nivel de dosis. Reanudar la administración al nivel de dosis inicial si la CAN es >1000/mm <sup>3</sup> .
Cifra absoluta de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup>	Interrumpir la administración de Jakavi® hasta que la CAN sea >500/mm <sup>3</sup> ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior. Si la CAN es >1000/mm <sup>3</sup> , se puede reanudar la administración al nivel de dosis inicial.
Elevación total de bilirrubina no causada por EICH (sin EICH hepática)	Entre 3,0 y 5,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi® en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que el valor sea ≤3,0 veces el LSN.  Entre >5,0 y 10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi® hasta 14 días, hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN. Si la bilirrubina total es ≤3,0 veces el LSN, se puede reanudar la administración con la dosis actual. Si no se alcanza un valor ≤3,0 veces el LSN en un plazo de 14 días, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
	>10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi® hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Elevación de bilirrubina total causada por EICH (EICH hepática)	>3,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi® en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN.

### ***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 prescripto.

El tratamiento de la MF y la PV puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

En la EICH, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Jakavi® en pacientes que presenten una respuesta después de haber suspendido los corticoesteroides. Se recomienda reducir la dosis de Jakavi® en un 50% cada dos meses. Si los signos o síntomas de EICH reaparecen durante o después de la reducción gradual de la dosis de Jakavi®, debe plantearse un nuevo aumento escalonado de la dosis.

### **Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 o inhibidores moderados duales de CYP2C9/CYP3A4**

Cuando Jakavi® se administra con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con MF o PV o inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ej. fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, 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 (depuración de creatinina <30 mL/min) la dosis inicial recomendada basada en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF debe reducirse aproximadamente en un 50%. En los pacientes con PV o EICH y disfunción renal grave, la dosis inicial recomendada debe reducirse en aproximadamente un 50% para administrarse dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal severa 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 datos recabados en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) indican que los pacientes con MF hemodializados deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg,

según el recuento de plaquetas, y dosis únicas ulteriores solamente después de cada sesión de diálisis, monitoreando cuidadosamente seguridad y eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con PV e IRT 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”).

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con EICH e insuficiencia renal terminal hemodializados.

#### ***Disfunción hepática***

En pacientes con MF y disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en el recuento de plaquetas, debe reducirse un 50%. La dosis inicial recomendada en pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. 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.

En los pacientes con EICH que presenten cualquier tipo de disfunción hepática, incluida la EICH hepática, no se recomienda modificar la dosis inicial. (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

En pacientes con afectación hepática por EICH que presenten un aumento de la bilirrubina total >3 veces el LSN, se debe vigilar el hemograma con más frecuencia para detectar posibles toxicidades y se podrá evaluar reducir la dosis en un nivel de dosis.

#### ***Pacientes pediátricos***

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi® en pacientes pediátricos con MF y PV.

En los pacientes pediátricos con EICH, la seguridad y la eficacia de Jakavi® se han determinado a partir de estudios clínicos (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”).

#### ***Pacientes de edad avanzada***

No se recomiendan 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 MF que presentan un recuento reducido de plaquetas (<200.000/mm<sup>3</sup>) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante el tratamiento.

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 la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos casos.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] <500/mm<sup>3</sup>) 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 este clínicamente indicado y se debe ajustar la dosis si fuera necesario (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “REACCIONES ADVERSAS”)

### **Infecciones**

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi®. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar cuidadosamente a los pacientes que reciben Jakavi® para detectar signos y síntomas de infección y debe iniciarse un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi® no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Se han reportado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi®. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva (“latente”), según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-transaminasa (ALT) y la aspartato-transaminasa (AST), en pacientes con infección crónica por el VHB tratados con Jakavi®. Se desconoce el efecto de Jakavi® sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por el VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo con 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 LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado una LMP.

### **Cáncer de piel no melanocítico**

Se ha descripto cáncer de piel no melanocítico (CPNM), incluyendo células basales, células escamosas, y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Jakavi®. La mayoría de los pacientes con MF y PV 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 el monitoreo de 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 severa. En los pacientes con IRT en diálisis, la dosis inicial debe basarse en el recuento de plaquetas en los pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para los pacientes con PV es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores en pacientes con MF y PV deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. En los pacientes con EICH y disfunción renal severa, la dosis inicial de Jakavi® debe reducirse aproximadamente en un 50%. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

#### ***Disfunción hepática***

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi® en los pacientes con MF y PV que presenten disfunción hepática. Otras modificaciones de la dosis deberán basarse seguridad y la eficacia del fármaco. En pacientes con EICH que presenten insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis inicial (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

### **Interacciones**

Cuando Jakavi® deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con MF y PV o con inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y CYP3A4 (ej. fluconazol) en pacientes con MF, PV y EICH, se ha de reducir la dosis un 50% (para la frecuencia de monitoreo, ver “POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “INTERACCIONES”).

### **Efectos de la suspensión de Jakavi®**

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la MF tras la retirada del tratamiento con Jakavi®. 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 determinado si la retirada abrupta de Jakavi® contribuyó a la aparición de estos eventos. Salvo que sea necesaria la retirada abrupta del tratamiento, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente 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, a dosis diaria total de Jakavi® debe reducirse aproximadamente en un 50%, excepto en pacientes con EICH. No se ha observado que el efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con EICH tenga repercusiones en ningún parámetro del modelo farmacocinético poblacional.

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 (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). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado de la 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) en una dosis única de 400 mg seguida de 200 mg una vez al día durante siete días, el ABC de ruxolitinib aumentó del 232%.

Debe plantearse reducir la dosis un 50% cuando se administren medicamentos que inhiban tanto la CYP2C9 como la CYP3A4. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi® con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

**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 rifampicina (un inductor potente del CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el ABC 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 comparativos adecuados en mujeres embarazadas. En los estudios de toxicidad para la función reproductora realizados en ratas y conejas se han observado embriotoxicidad y fetotoxicidad inducidas por ruxolitinib. Luego de la exposición

prenatal, se observó una mayor pérdida postimplantacional en las conejas y reducciones del peso fetal en las ratas y las conejas. Estos efectos se produjeron con exposiciones (ABC) de aproximadamente 2 veces (ratas) y 0,07 veces (conejas) la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día.

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 durante el tratamiento con 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

Se desconoce si ruxolitinib pasa a la leche humana. No hay datos acerca de los efectos de ruxolitinib en niños amamantados ni sobre sus efectos en la producción de leche. Ruxolitinib y sus metabolitos pasan con facilidad a la leche de las ratas lactantes. Dada la posibilidad de que Jakavi® cause reacciones adversas graves en los niños lactantes, se deberá decidir entre suspender la lactancia o suspender el medicamento en función de la importancia del medicamento para la madre. Se recomienda que las mujeres no amamanten 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 a 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. Las mujeres con capacidad de procrear sexualmente activas deben usar métodos anticonceptivos eficaces (es decir, los que se traducen en tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Jakavi®.

## **Fertilidad**

En estudios con animales, no se observaron efectos sobre la fertilidad o la función reproductora 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 asignados al azar a Jakavi® (n=301) y pacientes que recibieron Jakavi® tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento comparación (control) (n=156). La exposición mediana 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 adversas hematológicas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*]) se registraron anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) y neutropenia (20,8%). La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron las equimosis (33,3%), mareos (21,9%) e infecciones del tracto urinario (21,4%).

Las anomalías de laboratorio no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (40,7%) y de la AST (31,5%) y la hipertrigliceridemia (25,2%). No obstante, no se observaron eventos de hipertrigliceridemia de grado 3 o 4 según los CTCAE, elevaciones de la AST ni elevaciones de la ALT 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 registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 30,0% de los pacientes tratados con Jakavi®.

#### ***Policitemia vera***

La seguridad de Jakavi® en pacientes con PV se evaluó utilizando datos de seguimiento a largo plazo de los dos estudios de fase III RESPONSE y RESPONSE 2, que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi® (n=184) y pacientes que recibieron Jakavi® tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n=156). La exposición mediana de en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas para los pacientes con PV 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 de la ALT (45,3%).

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron: anemia (61,8%), trombocitopenia (25,0%) y la neutropenia (5,3%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y grado 4 en el 2,9% y 2,6% de los pacientes, respectivamente.

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

Las anomalías de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron elevaciones de la ALT (45,3%), AST (42,6%), e hipercolesterolemia (34,7%). La mayoría fueron de grado 1 a 2, con un evento de «elevación de la AST» de grado 4 según los CTCAE.

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

### **Enfermedad de injerto contra huésped aguda**

La seguridad de Jakavi® en los pacientes con EICH aguda se evaluó en el estudio de fase III REACH2 y en el estudio de fase 2 REACH4.

El estudio REACH2 incluyó los datos de 201 pacientes ≥12 años, incluidos los pacientes asignados aleatoriamente en un principio al grupo de Jakavi® ( $n = 152$ ) y los pacientes que recibieron Jakavi® tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación ( $n = 49$ ). La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 8,9 semanas (intervalo de 0,3 a 66,1 semanas). En el conjunto de los pacientes pediátricos de los estudios REACH2 y REACH4, la mediana de exposición fue de 16,7 semanas (intervalo de 1,1 a 48,9 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes (>50%) en los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2 fueron trombocitopenia, anemia, neutropenia, elevación de la alanina-transaminasa (ALT) y elevación de la aspartato-transaminasa (AST). Las reacciones adversas más frecuentes (>50%) en el conjunto de los pacientes pediátricos de los estudios REACH2 y REACH4 fueron anemia, neutropenia, aumento de la ALT, hipercolesterolemia y trombocitopenia.

Las anomalías hematológicas de laboratorio más frecuentes identificadas como reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes en el estudio REACH2 y en el conjunto de pacientes pediátricos en los estudios REACH2 y REACH4 fueron trombocitopenia (85,2% y 55,1%), anemia (75,0% y 70,8%) y neutropenia (65,1% y 70,0%). Se notificó anemia de grado 3 en el 47,7% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2 y en el 45,8% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH2 y REACH4. Se notificaron casos de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 en el 31,3% y el 47,7% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2 y en el 14,6% y el 22,4% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH2 y REACH4, respectivamente. Se notificaron casos de neutropenia de grado 3 y 4 en el 17,9% y el 20,6% de los pacientes adultos y adolescentes de los estudios REACH2, y en el 32,0% y el 22,0% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH2 y REACH4, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (>15%) en los pacientes adultos y adolescentes de los estudios REACH2 y en el conjunto de los pacientes pediátricos de los estudios REACH2 y REACH4 fueron infección por citomegalovirus (CMV) (32,3% y 31,4%), sepsis (25,4% y 9,8%), infecciones urinarias (17,9% y 9,8%), hipertensión (13,4% y 17,6%) y náuseas (16,4% y 3,9%), respectivamente.

Las tres anomalías de laboratorio no hematológicas identificadas como reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2 y en el conjunto de pacientes pediátricos de los estudios REACH2 y REACH4 fueron ALT elevada (54,9% y

63,3%), AST elevada (52,3% y 50,0%) e hipercolesterolemia (49,2% y 61,2%), respectivamente. La mayoría fueron de grado 1 y grado 2; no obstante, se notificó un aumento de la ALT de grado 3 en el 17,6% de los pacientes adultos y adolescentes de REACH2 y en el 27,3% de los pacientes pediátricos agrupados de REACH2 y REACH4.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a EAs, con independencia de la causalidad, en el 29,4% de los pacientes adultos y adolescentes tratados con Jakavi® del estudio REACH2 y en el 21,6% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH2 y REACH4.

#### **Enfermedad de injerto contra huésped crónica**

La seguridad de Jakavi® en los pacientes con EICH crónica se evaluó en el estudio de fase III REACH3 y en el estudio de fase 2 REACH5.

El estudio REACH3 incluyó datos de 226 pacientes ≥12 años, incluidos los pacientes inicialmente asignados aleatoriamente a Jakavi® ( $n = 165$ ) y los pacientes que recibieron Jakavi® tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el mejor tratamiento disponible (MTD) [ $n = 61$ ]. La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 41,4 semanas (intervalo de 0,7 a 127,3 semanas). En el conjunto de los pacientes pediátricos de los estudios REACH3 y REACH5, la mediana de exposición fue de 57,1 semanas (intervalo de 2,1 a 155,4 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes (>50%) en pacientes adultos y adolescentes en REACH3 fueron anemia, hipercolesterolemia y AST elevada. Las reacciones adversas más frecuentes (>50%) en el conjunto de los pacientes pediátricos de los estudios REACH3 y REACH5 fueron neutropenia, hipercolesterolemia y ALT elevada.

Las anomalías hematológicas de laboratorio más frecuentes identificadas como reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH3 y en el conjunto de pacientes pediátricos de los estudios REACH3 y REACH5 fueron anemia (68,6% y 49,1%), neutropenia (36,2% y 59,3%) y trombocitopenia (34,4% y 35,2%), respectivamente. Se notificó anemia de grado 3 en el 14,8% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH3 y en el 17,0% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH3 y REACH5. Se notificaron casos de trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 5,9% y el 10,7% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH3 y en el 7,7% y el 11,1% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH3 y REACH5, y neutropenia de grado 3 y 4 en el 9,5% y el 6,7% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH3 y en el 17,3% y el 11,1% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH3 y REACH5, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (>10%) en pacientes adultos y adolescentes en REACH3 fueron hipertensión (15,0% y 14,5%) y cefalea (10,2% y 18,2%), respectivamente.

Las anomalías de laboratorio no hematológicas más frecuentes (>50%) identificadas como reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH3 y en el conjunto de pacientes pediátricos de los estudios REACH3 y REACH5 fueron hipercolesterolemia (52,3% y 54,9%), AST elevada (52,2% 45,5%) y ALT elevada (43,1% 50,9%). La mayoría fueron de grado 1 y 2, no obstante, se notificaron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3, aumento de ALT y aumento de AST en el 4,7% y el 3,1% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH3 y en el 14,9% y 11,5% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH3 y REACH5.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a EA, con independencia de su causalidad, en el 18,1% de los pacientes adultos y adolescentes tratados con Jakavi® en el estudio REACH3 y en el 14,5% de los pacientes pediátricos agrupados en los estudios REACH3 y REACH5.

### **Resumen tabulado de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos**

Las reacciones adversas descriptas en los ensayos clínicos sobre MF y PV (Tabla 12). Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre EICH aguda y crónica se enumeran en la **Tabla 13** y **Tabla 14**. Todas las reacciones adversas 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, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante y grado 5 = muerte).

**Tabla 12 - Reacciones adversas comunicadas en los estudios de Fase III sobre mielofibrosis y policitemia vera**

Reacciones adversas y Grado según los CTCAE <sup>3</sup>	Categoría de frecuencia en pacientes con MF	Categoría de frecuencia en pacientes con PV
	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
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infecciones urinarias	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zoster	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Tuberculosis	Poco frecuente	–
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Anemia <sup>1</sup> CTCAE <sup>1</sup> , grado 4 ( $< 6,5\text{g/dL}$ ) CTCAE, grado 3 ( $< 8,0$ a $6,5\text{g/dL}$ ) CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Frecuente Muy frecuente
Trombocitopenia <sup>1</sup> CTCAE <sup>1</sup> , grado 4 ( $< 25.000/\text{mm}^3$ ) CTCAE, grado 3 ( $50.000$ a $25.000/\text{mm}^3$ ) CTCAE, cualquier grado	Frecuente Muy frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Frecuente Muy frecuente
Neutropenia <sup>1</sup> CTCAE, grado 4 ( $< 500/\text{mm}^3$ ) CTCAE, grado 3 ( $< 1.000$ a $500/\text{mm}^3$ ) CTCAE, cualquier grado	Frecuente Frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Poco frecuente Frecuente

Reacciones adversas y Grado según los CTCAE <sup>3</sup>	Categoría de frecuencia en pacientes con MF	Categoría de frecuencia en pacientes con PV
	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
Pancitopenia <sup>2</sup>	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Hipercolesterolemia <sup>1</sup> CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia <sup>1</sup> CTCAE, grado 1	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Moretones	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de ALT <sup>1</sup> CTCAE, grado 3 (> 5x a 20 x ULN)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de AST <sup>1</sup> CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión <sup>1</sup>	Muy frecuente	Muy reciente

<sup>1</sup>La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio

<sup>2</sup> Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/L, una cifra de plaquetas <100 × 10<sup>9</sup>/L y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10<sup>9</sup>/L (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis.

<sup>3</sup>CTCAE, versión 3.0.

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 MF regresó paulatinamente a su nivel inicial en un plazo de 7 días después de la interrupción del tratamiento.

**Tabla 13 - Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos sobre enfermedad del injerto contra el huésped aguda**

RA	Pacientes adultos y adolescentes (REACH2) (N = 201)			Pacientes pediátricos (REACH2 y REACH4) (N = 51)		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>3</sup> grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>3</sup> grado 3/4 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones por CMV	Muy frecuente	32,3	10,9/0,5	Muy frecuente	31,4	5,9/0
Sepsis <sup>4</sup>	Muy frecuente	25,4	4,0/17,9	Frecuente	9,8	2,0/5,9
Infeciones del tracto urinario	Muy frecuente	17,9	6,0/0,5	Frecuente	9,8	2,0/0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Trombocitopenia <sup>1</sup>	Muy frecuente	85,2	31,3/47,7	Muy frecuente	55,1	14,6/22,4
Anemia <sup>1</sup>	Muy frecuente	75,0	47,7/N/A	Muy frecuente	70,8	45,8/N/A
Neutropenia <sup>1</sup>	Muy frecuente	65,1	17,9/20,6	Muy frecuente	70,0	32,0/22,0
Pancitopenia <sup>1,2</sup>	Muy frecuente	32,8	N/A	Muy frecuente	25,5	N/A
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Muy frecuente	49,2	3,3/5,9	Muy frecuente	61,2	0/0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	Frecuente	8,5	0,5/0	Frecuente	5,9	0/0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	Muy frecuente	13,4	5,5/0	Muy frecuente	17,6	15,7/0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	Muy frecuente	16,4	0,5/0	Frecuente	3,9	0/0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
ALT elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	54,9	17,6/1,5	Muy frecuente	63,3	27,3/0
AST elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	52,3	7,8/0	Muy frecuente	50,0	6,1/0

<sup>1</sup> La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio.

<sup>2</sup> Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10<sup>9</sup>/l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10<sup>9</sup>/l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis.

<sup>3</sup> CTCAE, versión 4.03.

<sup>4</sup> La sepsis de grado 4 comprende 16 (8%) eventos de grado 4 y 20 (10%) eventos de grado 5 en el estudio REACH2. No hubo eventos de grado 5 en la población pediátrica.

NP: No procede. No se define ningún grado CTCAE a partir de los valores de laboratorio.

**Tabla 14 - Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos sobre enfermedad del injerto contra el huésped crónica**

	Pacientes adultos y adolescentes (REACH3) (N = 226)			Pacientes pediátricos (REACH3 y REACH5) (N = 55)		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>2</sup> grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>2</sup> grado 3/4 (%)
RA						
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones del tracto urinario	Frecuente	9,3	1,3/0	Frecuente	5,5	1,8/0
Infecciones por virus BK	Frecuente	4,9	0,4/0	Frecuente	1,8	0/0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia <sup>1</sup>	Muy frecuente	68,6	14,8/N/A	Muy frecuente	49,1	17,0/N/A
Neutropenia <sup>1</sup>	Muy frecuente	36,2	9,5/6,7	Muy frecuente	59,3	17,3/11,1
Trombocitopenia <sup>1</sup>	Muy frecuente	34,4	5,9/10,7	Muy frecuente	35,2	7,7/11,1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Muy frecuente	52,3	5,5/0,5	Muy frecuente	54,9	4,1/5,9
Ganancia de peso	Frecuente	3,5	0/0	Frecuente	5,5	3,6/0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	Muy frecuente	10,2	1,3/0	Muy frecuente	18,2	1,8/0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	Muy frecuente	15,0	5,3/0	Muy frecuente	14,5	3,6/0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Lipasa elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	35,9	9,5/0,4	Muy frecuente	20,4	3,8/1,9
Amilasa elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	32,4	4,2/2,7	Muy frecuente	25,9	9,4/0
Estreñimiento	Frecuente	6,6	0/0	Frecuente	5,5	0/0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
AST elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	52,2	3,1/0,9	Muy frecuente	45,5	11,5/0
ALT elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	43,1	4,7/0,9	Muy frecuente	50,9	14,9/3,6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
CPK en sangre elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	31,1	1,0/1,4	Muy frecuente	22,6	0/0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						

	Pacientes adultos y adolescentes (REACH3) (N = 226)			Pacientes pediátricos (REACH3 y REACH5) (N = 55)		
RA	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>2</sup> grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>2</sup> grado 3/4 (%)
Creatinina en sangre elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	38,4	1,3/0	Frecuente	7,3	0/0

<sup>1</sup> La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio.

<sup>2</sup> CTCAE, versión 4.03.

NP: No procede. No se define ningún grado CTCAE a partir de los valores de laboratorio.

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

Desde la comercialización de Jakavi®, se ha notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida.

Infecciones e infestaciones: Tuberculosis (pacientes PV).

#### ***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 (MTD).

Durante el período aleatorizado en los estudios RESPONSE y RESPONSE-2, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con PV (40,8%) que en los que tenían MF (82,4%). La frecuencia de eventos de grado 3 o 4 según CTCAE fue de 1,1% en pacientes con PV y del 42,5% en los pacientes con MF.

En los estudios de fase III de la EICH aguda (estudio REACH2) y crónica (estudio REACH3), respectivamente, se notificó anemia (de cualquier grado) en el 75,0% y el 68,6% de los pacientes adultos y adolescentes, y anemia de grado 3 según los CTCAE en el 47,7% y el 14,8% de los pacientes adultos y adolescentes. En el conjunto de los pacientes pediátricos con EICH aguda (estudios REACH2 y REACH4) y crónica (estudios REACH3 y REACH5), se notificó anemia (de cualquier grado) en el 70,8% y el 49,1% de los pacientes, respectivamente. Se notificó anemia de grado 3 según los CTCAE en el 45,8% y el 17,0% de los pacientes con EICH aguda y crónica, respectivamente.

#### Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenias de grado 3 o grado 4 en los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la trombocitopenia 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 del recuento de plaquetas por encima de los 50.000/mm<sup>3</sup> fue de 14 días. Durante el periodo aleatorizado 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 control. 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 control. Los pacientes con recuentos de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 200.000/mm<sup>3</sup> antes de instaurar Jakavi® tuvieron una mayor frecuencia de trombocitopenias de grado 3 o grado 4 que los que tenían recuento de plaquetas >200.000/mm<sup>3</sup> (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 PV (16,8%) que aquellos con MF (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (grado 3 o 4 según CTCAE) fue menor en los pacientes con PV (3,3%) que en aquellos con MF (11,6%).

En el estudio de fase III sobre EICH aguda en los pacientes adultos y adolescentes (estudio REACH2), se observó trombocitopenia de grado 3 y grado 4 según los CTCAE en el 31,3% y el 47,7% de los pacientes, respectivamente. En el estudio de fase III sobre EICH crónica en pacientes adultos y adolescentes (estudio REACH3), la frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 según los CTCAE fue más baja (5,9% y 10,7%) que en la EICH aguda. La frecuencia de trombocitopenia de grado 3 (14,6%) y grado 4 (22,4%) en el conjunto de pacientes pediátricos con EICH aguda de los estudios REACH2 y REACH4 fue menor que en los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2. En el conjunto de los pacientes pediátricos con EICH crónica de los estudios REACH3 y REACH5, la incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue menor (7,7% y 11,1%) que en los pacientes pediátricos con EICH aguda de los estudios REACH2 y REACH4.

#### Neutropenia

En los pacientes con MF que presentaron neutropenias de grado 3 o grado 4 en los estudios clínicos de Fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. 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%), que en uno de ellos fue neutropenia de grado 4 según CTCAE. Durante el seguimiento a largo plazo, 2 pacientes informaron neutropenia de grado 4 según el CTCAE.

En el estudio de fase III sobre EICH aguda (REACH2), se observó neutropenia de grado 3 y grado 4 según los CTCAE en el 17,9% y el 20,6% de los pacientes adultos y adolescentes, respectivamente. En el estudio de fase III sobre EICH crónica (REACH3), la frecuencia de neutropenia de grado 3 y grado 4 según los CTCAE fue más baja (9,5% y 6,7%) que en la EICH aguda. En los pacientes pediátricos con EICH aguda de los estudios REACH2 y REACH4, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y grado 4 fue del 32,0% y el 22,0%, respectivamente. En los pacientes pediátricos con EICH crónica de los estudios REACH3 y REACH5, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y grado 4 fue del 17,3% y del 11,1%, respectivamente.

### **Infecciones**

En el período aleatorizado de los dos estudios clínicos de fase III sobre MF, se informó infección del tracto urinario de grado 3 o grado 4 en el 1,0% de los pacientes. Se informó urosepsis en el 1,0% de los pacientes e infección renal en un paciente. La tasa de herpes zoster fue del 4,0%. Durante el seguimiento a largo plazo, se observaron infección del tracto urinario y herpes zoster de cualquier grado en el 21,4% y el 19,7% de los pacientes, respectivamente.

Durante el período aleatorizado de los dos estudios de fase III sobre PV, se observó un caso (0,5%) de infección del tracto urinario de grado 3 o grado 4. La tasa de herpes zóster fue del 4,3%, incluido un caso notificado de neuralgia postherpética de grado 3 y grado 4. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 11,8% y en el 14,7% de los pacientes, respectivamente.

En el estudio de fase III sobre EICH aguda (REACH2), se notificaron infecciones por CMV de grado 3 y grado 4 según los CTCAE en el 10,9% y el 0,5% de los pacientes adultos y adolescentes, respectivamente. La infección por CMV con afectación orgánica se observó en muy pocos pacientes; se notificaron casos de colitis por CMV, enteritis por CMV e infección gastrointestinal por CMV de cualquier grado en cuatro, dos y un pacientes, respectivamente. Se notificaron infecciones por CMV en el 31,4% de los pacientes pediátricos agrupados con EICH aguda de los estudios REACH2 y REACH4 (grado 3, 5,9%).

Se notificaron eventos de sepsis, incluido el choque séptico de cualquier grado, en el 25,4% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2.

Se notificaron infecciones del tracto urinario y sepsis con menor frecuencia en el conjunto de pacientes pediátricos con EICH aguda de los estudios REACH2 y REACH4 (9,8% cada uno) en comparación con los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2.

En el estudio de fase III sobre EICH crónica (REACH3), se notificaron infecciones del tracto urinario e infecciones por virus BK de grado 3 en el 1,3% y el 0,4% de los pacientes, respectivamente.

En el conjunto de los pacientes pediátricos de los estudios REACH3 y REACH5 con EICH crónica, se notificaron infecciones del tracto urinario (de cualquier grado) en el 5,5% (de grado 3, en el 1,8%) de los pacientes y se notificó infección por el virus BK en el 1,8% de los pacientes (ninguna de grado ≥3).

### **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

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

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

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

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 23-Nov-2023 + NI

Tracking number: N/A

## 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 prescripto 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?*

#### *¿Qué es Jakavi®?*

Jakavi® es un medicamento de venta con receta y contiene la sustancia activa llamada «ruxolitinib» en forma de fosfato.

#### *¿Para qué se utiliza Jakavi®?*

Jakavi® se usa para el tratamiento de los pacientes adultos aquejados de mielofibrosis, un tipo de cáncer sanguíneo muy infrecuente que cursa con diversos síntomas molestos como fiebre, sudores nocturnos, dolores en los huesos y pérdida de peso. Uno de los signos característicos de la mielofibrosis es el agrandamiento del bazo.

Jakavi® se utiliza también para el tratamiento de los pacientes adultos aquejados de policitemia vera que no toleran o no responden adecuadamente a la hidroxicarbamida (también llamada hidroxiurea). La policitemia vera es un trastorno sanguíneo muy infrecuente y grave que cursa con diversos síntomas molestos como picazón (prurito), dolor de cabeza, problemas visuales, intensa quemazón dolorosa en las manos o los pies, y formación de coágulos en los vasos sanguíneos. También se puede observar agrandamiento del bazo en algunos pacientes.

Jakavi® se usa, asimismo, para tratar a pacientes de 6 años de edad en adelante con enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). Esta enfermedad aparece después de un trasplante de médula ósea o células madre de la sangre de un donante sano a un paciente y cursa con diversos síntomas molestos que afectan muchos órganos.

Existen dos formas de EICH: una temprana, denominada EICH aguda, que por lo general aparece poco después del trasplante y puede afectar la piel, el hígado y el tubo digestivo; y una forma llamada EICH crónica que aparece más tarde, unos tres meses después del trasplante. En muchos casos provoca signos y síntomas cutáneos, hepáticos, bucales, pulmonares, gastrointestinales, neuromusculares o genitourinarios. En la piel causa una erupción seca con picazón y lesiones abultadas que recuerda a piel de cocodrilo. Puede aparecer también caída del cabello, encanecimiento prematuro de este y disminución de la transpiración. La sequedad de boca es un síntoma frecuente. Puede evolucionar hacia una intolerancia a alimentos, de modo que los especiados o ácidos resultan irritantes. También puede haber afectación de los ojos, con sequedad, irritación y enrojecimiento. En la EICH crónica, casi cualquier órgano puede verse afectado.

#### *¿Cómo actúa Jakavi®?*

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.

La Enfermedad de Injerto contra Huésped es una complicación que se produce después del trasplante, cuando unas células específicas (linfocitos T) del injerto de médula ósea del donante no reconocen las células u órganos del receptor y los atacan. Jakavi® inhibe de manera selectiva las enzimas JAK1 y JAK2, que son dos cinasas de la familia Jano; con ello reduce los signos y síntomas de la enfermedad del injerto contra el huésped en sus formas aguda y crónica y logra que la enfermedad mejore y las células trasplantadas sobrevivan.

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



#### *¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Jakavi®?*

Siga minuciosamente las indicaciones de su médico o el de su hijo, que pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

#### *No tome Jakavi®*

Si usted o su hijo son alérgicos (hipersensibles) a ruxolitinib, que es la sustancia activa de Jakavi®, o a cualquiera de sus otros componentes enumerados en este prospecto. Si piensa que usted o su hijo pueden ser alérgicos, consulte al médico que los atiende.

Si usted o su hijo se encuentran en esta situación, dígase lo al médico y no empiece el tratamiento con Jakavi®.

#### *Antes de empezar el tratamiento con Jakavi®*

Comuníquese a su médico o el de su hijo:

- Si usted o su hijo tienen alguna infección.
- Si usted o su hijo tienen algún trastorno del riñón.
- Si usted o su hijo tienen o han tenido algún trastorno del hígado.
- Si usted o su hijo están tomando otros medicamentos (ver “*Uso de otros medicamentos*”).
- Si usted o su hijo han tenido tuberculosis.
- Si usted o su hijo han tenido cáncer de piel.
- Si usted o su hijo han tenido hepatitis B.

## *Durante el tratamiento con Jakavi®*

Informe de inmediato a su médico o al de su hijo:

- Si usted o su hijo presentan de manera imprevista hematomas (cardenales o moretones) y/o hemorragias, notan un cansancio inusual o falta de aliento al hacer ejercicio o en reposo, están pálidos o tienen infecciones frecuentes (signos de trastornos de la sangre).
- Si usted o su hijo presentan algún síntoma de infección o una erupción dolorosa en la piel con pequeñas ampollas (signos de Herpes Zóster también llamado «culebrilla»).
- Si usted o su hijo tienen tos crónica con esputo con sangre, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (signos de tuberculosis).
- Si usted o su hijo presentan alguno de los síntomas siguientes o alguien de su entorno observa que los presentan: 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 disminución de la visión (signos de leucoencefalopatía multifocal progresiva).
- Si usted o su hijo observan cambios en la piel. Es posible que haya que examinarlas más detenidamente, ya que se han notificado algunos tipos de cáncer de piel (distintos del melanoma).

## *Seguimiento durante el tratamiento con Jakavi®*

Antes de iniciar el tratamiento con Jakavi®, a usted o a su hijo se le realizarán unos análisis de sangre para determinar la dosis inicial. Asimismo, antes y durante el tratamiento con Jakavi®, el médico comprobará minuciosamente si usted o su hijo presentan algún signo o síntoma de infección.

Durante el tratamiento con Jakavi® a usted y a su hijo le practicarán análisis de sangre para vigilar el número de células sanguíneas (glóbulos blancos, rojos y plaquetas) y ver cómo está respondiendo al tratamiento o si Jakavi® está teniendo un efecto no deseado sobre estas células; puede que el médico tenga que ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento con este medicamento. Es probable que el médico también vigile regularmente la concentración de lípidos (grasas) en la sangre.

## *Uso de otros medicamentos*

En general, usted o su hijo pueden seguir tomando otros medicamentos durante el tratamiento con Jakavi®. Sin embargo, informe al médico si usted o su hijo están utilizando o han utilizado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Si se trata de alguno de los medicamentos citados a continuación, es particularmente importante que se lo mencione al médico, ya que podría tener que ajustar la dosis de Jakavi®:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar las infecciones. Incluye a los medicamentos para tratar enfermedades causadas por hongos (antifúngicos, como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol y voriconazol, entre otros), o medicamentos para tratar diversos tipos de infecciones bacterianas (antibióticos como claritromicina y telitromicina, entre otros) o medicamentos para tratar infecciones virales, incluidos, entre otros, algunos utilizados para tratar el sida, como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.
- Nefazodona, utilizada para tratar la depresión.

**Mientras usted o su hijo estén en tratamiento con Jakavi®** nunca deben empezar a tomar un nuevo medicamento sin antes consultar primero con el médico que prescribió Jakavi®. Ello incluye los medicamentos de venta con receta, los de venta sin receta y los herbarios o de medicina alternativa.

*Toma de Jakavi® con alimentos y bebidas*

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

*Niños y adolescentes (menores de 18 años)*

Jakavi® no debe utilizarse en niños o adolescentes con mielofibrosis o policitemia vera. Jakavi® puede usarse en pacientes de 6 años en adelante para el tratamiento de la Enfermedad de Injerto contra Huésped.

*Personas de edad avanzada (65 años en adelante)*

Las personas de 65 años en adelante pueden utilizar Jakavi® sin necesidad de ajustar la dosis.

*Embarazo y lactancia*

Antes de tomar cualquier medicamento, consulte al médico.

- El médico le recomendará que usted o su hija adopten las medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con Jakavi®.
- No se recomienda el uso de Jakavi® durante el embarazo. Si usted o su hija están embarazada o sospecha que pueden estarlo, es importante que se lo diga al médico, que indicará si usted o su hija pueden tomar Jakavi® durante el embarazo.
- Usted o su hija no deben amamantar durante el tratamiento con Jakavi®. No se sabe si ruxolitinib (Jakavi®) se excreta en la leche materna.

✓ *¿Cómo tomar Jakavi®?*

Siga al pie de la letra las instrucciones del médico. No deben tomarse dosis de Jakavi® superiores a las que este haya recetado.

*Cantidad de Jakavi® que hay que tomar*

El médico les indicará exactamente cuántos comprimidos de Jakavi® debe tomar usted o su hijo.

Para encontrar y mantener la dosis de Jakavi® adecuada para usted o para su hijo, el médico comprobará el número de las células sanguíneas y el estado de su hígado y sus riñones. También necesitará saber si usted o su hijo están en tratamiento con determinados medicamentos; así pues, no olvide mencionarle todos los demás medicamentos que usted o su hijo están tomando.

*¿Cuánto Jakavi® se debe tomar si tiene menos de 18 años?*

- No se le permite tomar Jakavi® para el tratamiento de la mielofibrosis o la policitemia vera, ya que este medicamento no está aprobado para esas afecciones.
- En la enfermedad del injerto contra el huésped, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día si tiene entre 6 y 12 años.
- En la enfermedad del injerto contra el huésped la dosis inicial recomendada es de 10 mg dos veces al día si el paciente tiene más de 12 años y menos de 18 años.

*¿Cuánto Jakavi® se debe tomar si tienes 18 años o más?*

- En la mielofibrosis, la dosis inicial recomendada es de 10 mg dos veces al día, 15 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día, según el hemograma del paciente.
- En la policitemia vera, la dosis inicial recomendada es de 10 mg dos veces al día.
- En la enfermedad del injerto contra el huésped, la dosis inicial recomendada es de 10 mg dos veces al día.

Si usted o su hijo presentan ciertos efectos secundarios de Jakavi® (por ejemplo, trastornos de la sangre), puede que el médico modifique la cantidad de este medicamento que deben tomar o les diga que dejen de tomarlo por un tiempo.

No se debe dejar de tomar Jakavi®, salvo que el médico lo indique.

*¿Cuándo tomar Jakavi®?*

Jakavi® debe tomarse dos veces al día, todos los días, y siempre a la misma hora aproximadamente. Es importante tomar Jakavi® a la misma hora todos los días para que la cantidad de medicamento en la sangre se mantenga constante.

Si usted o su hijo están en diálisis, deberán tomar una dosis única de Jakavi® antes de la diálisis y otra dosis única después. El médico le dirá que cantidad es la dosis única que usted o su hijo deberán tomar antes y después de la diálisis.

*¿Cómo tomar Jakavi®?*

Los comprimidos de Jakavi® deben administrarse por boca, con o sin alimentos. Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

*Duración del tratamiento con Jakavi®*

Usted o su hijo deben seguir tomando Jakavi® durante el tiempo que indique el médico. Es un tratamiento prolongado. El médico vigilará regularmente su estado de salud o el de su hijo para confirmar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si usted o su hijo tienen dudas acerca la duración del tratamiento con Jakavi®, hablen con el médico.

*Si usted o su hijo toman más Jakavi® de lo debido*

Si por accidente usted o su hijo toman más comprimidos de Jakavi® del recetado, póngase en contacto rápidamente con el médico que los atiende.

*Ante la eventualidad de una sobredosisificación,  
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 usted o su hijo olvidan tomar Jakavi®*

No se debe tomar una dosis doble de Jakavi® para compensar la olvidada. En caso de que usted o su hijo olvidaran tomar Jakavi®, simplemente hay que tomar la dosis siguiente a la hora prevista.

*Si se deja de tomar Jakavi®*

Si usted o su hijo interrumpen el tratamiento con Jakavi® es probable que los síntomas de la mielofibrosis o la policitemia vera reaparezcan. En la Enfermedad de Injerto contra Huésped, es posible reducir la dosis o dejar de administrar Jakavi® si usted o su hijo

responden al tratamiento; el médico supervisará este proceso. No se debe dejar de tomar Jakavi® ni modificar la dosis sin antes consultar con el médico.

Si usted o su hijo tienen dudas sobre el uso de este medicamento, pregúntenlo al médico.

✓ *Posibles efectos adversos*

Como todos los medicamentos, Jakavi® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

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

### Mielofibrosis

A continuación se enumeran los efectos secundarios notificados como asociados con el tratamiento con Jakavi® en pacientes adultos con mielofibrosis:

#### Algunos efectos secundarios podrían ser graves

Si presenta alguno de los efectos secundarios graves enumerados a continuación, solicite atención médica de inmediato antes de tomar la siguiente dosis programada:

**Muy frecuentes:** *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Fiebre, tos, respiración difícil o dolorosa, sibilancias, dolor en el pecho al respirar (posibles síntomas de neumonía)
- Cansancio, fatiga, palidez (posibles síntomas de anemia, causada por un número bajo de glóbulos rojos), infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (posibles síntomas de neutropenia causada por un nivel bajo de glóbulos blancos), hemorragias o moretones de aparición espontánea (posibles síntomas de trombocitopenia, causada por un número bajo de plaquetas)
- Fiebre y dolor al orinar, como signos de una infección urinaria (infección del tracto urinario)
- Erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido sobre la piel enrojecida, que es signo de herpes zóster o «culebrilla»

**Frecuentes:** *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Cifras bajas de los tres tipos de células de la sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)

**Infrecuentes:** *pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas.*

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

### Otros efectos secundarios

A continuación se enumeran otros posibles efectos secundarios. Si se tornan severos, consulte al médico que lo atiende.

**Muy frecuentes:** *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Moretones
- Altas concentraciones sanguíneas de colesterol (hipercolesterolemia) o de grasas (hipertrigliceridemia)
- Aumento de peso
- Mareo
- Dolor de cabeza

- Estreñimiento
- Resultados anormales de las pruebas funcionales del hígado
- Tensión arterial alta (hipertensión), que puede ser también la causa del mareo y el dolor de cabeza

**Frecuentes:** *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Exceso de gas en el intestino (flatulencia)

#### Policitemia vera

A continuación se enumeran los efectos secundarios notificados como asociados con el tratamiento con Jakavi® en pacientes adultos con policitemia vera.

#### Algunos efectos secundarios podrían ser graves

Si presenta alguno de los efectos secundarios graves enumerados a continuación, solicite atención médica de inmediato antes de tomar la siguiente dosis programada:

**Muy frecuentes:** *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Cansancio, fatiga, palidez (posibles síntomas de anemia, causada por un número bajo de glóbulos rojos), hemorragias o hematomas de aparición espontánea (posibles síntomas de trombocitopenia, causada por un número bajo de plaquetas)
- Fiebre y dolor al orinar, como signos de una infección urinaria (infección del tracto urinario)
- Erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido sobre la piel enrojecida, que es signo de herpes zóster o «culebrilla»

**Frecuentes:** *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Fiebre, tos, dificultad o dolor al respirar, pitidos (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, causada por un número bajo de glóbulos blancos)
- Cifras bajas de los tres tipos de células de la sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)

**Frecuencia desconocida** (no es posible estimarla):

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

#### Otros efectos secundarios

A continuación se enumeran otros posibles efectos secundarios. Si se tornan severos, consulte al médico que lo atiende.

**Muy frecuentes:** *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Moretones
- Nivel alto de colesterol (hipercolesterolemia) o grasa en la sangre (hipertrigliceridemia)
- Mareos
- Aumento de peso
- Dolor de cabeza
- Estreñimiento

- Resultados anormales de las pruebas de función hepática
- La presión arterial alta (hipertensión) también puede ser la causa de mareos y dolor de cabeza.

**Frecuentes:** *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Exceso de gas en el intestino (flatulencia)

### **Enfermedad de Injerto contra el Huésped (EICH)**

A continuación se enumeran los efectos secundarios notificados como asociados con el tratamiento con Jakavi® en pacientes adultos y niños con EICH:

#### **Algunos efectos secundarios podrían ser graves**

Si usted o su hijo presentan alguno de los efectos secundarios graves enumerados a continuación, solicite atención médica de inmediato antes de tomar la siguiente dosis programada:

**Muy frecuentes:** *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Fiebre, dolor, enrojecimiento y/o dificultad para respirar, como signos de una infección por citomegalovirus
- Fiebre y dolor al orinar, como signos de una infección urinaria (infección del tracto urinario)
- Latidos cardíacos rápidos, fiebre, confusión y respiración rápida como signos de una afección grave que se produce en respuesta a una infección causante de una inflamación generalizada (sepsis/ shock séptico)
- Cansancio, fatiga, palidez (posibles síntomas de anemia, causada por un número bajo de glóbulos rojos), infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (posibles síntomas de neutropenia, causada por un número bajo de glóbulos blancos), hemorragias o hematomas de aparición espontánea (posibles síntomas de trombocitopenia, causada por un número bajo de plaquetas)
- Cifras bajas de los tres tipos de células de la sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)

#### **Otros efectos secundarios**

A continuación se enumeran otros posibles efectos secundarios. Si se tornan severos, consulte al médico que lo atiende a usted o a su hijo.

**Muy frecuentes:** *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Concentración alta de colesterol (hipercolesterolemia)
- Dolor de cabeza
- Tensión arterial alta (hipertensión)
- Náuseas
- Resultados anormales de las pruebas funcionales del hígado y páncreas (ALT, AST y lipasa, amilasa elevadas)
- Aumento de la concentración sanguínea de enzimas musculares, lo que puede ser indicio de lesión o destrucción del músculo (creatina-fosfocinasa en sangre elevada)

- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina, una sustancia que, en condiciones normales, es eliminada por los riñones en la orina, lo cual puede significar que los riñones no están funcionando adecuadamente (creatinina en sangre elevada)

**Frecuentes:** *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Fiebre, dolor, enrojecimiento o dificultad para respirar, como signos de una infección por virus BK
- Aumento de peso
- Estreñimiento

Si alguno de estos efectos lo afecta mucho a usted o a su hijo, **dígase lo al médico.**

Si observa algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, dígase lo a su médico o al de su hijo.

✓ *¿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.

Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

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

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



**BPL:** 23 Nov 2023 + NI

**Tracking number:** N/A