JAKAVI®
ruxolitinibe

APRESENTAÇÕES
Jakavi® 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg – embalagens contendo 60 comprimidos.

VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (vide indicações)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de Jakavi® 5 mg contém 6,60 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 5 mg de ruxolitinibe).
Cada comprimido de Jakavi® 10 mg contém 13,20 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 10 mg de ruxolitinibe).
Cada comprimido de Jakavi® 15 mg contém 19,80 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 15 mg de ruxolitinibe).
Cada comprimido de Jakavi® 20 mg contém 26,40 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 20 mg de ruxolitinibe).
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, hiprolose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Mielofibrose (MF)
Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial.

Policitemia vera (PV)
Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com policitemia vera que são intolerantes ou resistentes à hidroxiureia ou à terapia citorredutora de primeira linha.

Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda
Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro aguda com 12 anos ou mais que apresentam resposta inadequada aos corticosteroides.

Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) crônica
Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica com 12 anos ou mais que apresentam resposta inadequada aos corticosteroides ou outras terapias sistêmicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Mielofibrose
Dois estudos randomizados de Fase 3 (COMFORT-I e COMFORT-II) [2,1] foram conduzidos em pacientes com Mielofibrose (MF) (Mielofibrose Primária (MFP), Mielofibrose Pós-Policitemia Vera (MF-PPV) ou Mielofibrose Pós-Trombocitemia Essencial (MF-PTE)). Nos dois estudos, os pacientes apresentaram esplenomegalia palpável pelo menos 5 cm abaixo da margem costal e categoria de risco intermediário 2 (2 fatores prognósticos) ou alto risco (3 ou mais fatores prognósticos) com base nos Critérios de Consenso do Grupo de Trabalho Internacional (IWG). Os fatores prognósticos que compreendem os critérios do IWG consistem em idade > 65 anos, presença de sintomas constitucionais (perda de peso, febre, sudorese noturna), anemia (hemoglobina < 10 g/dL), leucocitose (história de contagem de leucócitos > 25 x 10^9/L) e blastos circulantes ≥ 1%. A dose inicial de Jakavi® teve como base a contagem de plaquetas. Pacientes com uma contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm^3 iniciaram Jakavi® 15 mg duas vezes ao dia e pacientes

com uma contagem de plaquetas > 200.000/mm^3 iniciaram Jakavi® 20 mg duas vezes ao dia. De 301 pacientes, 111 (36,9%) tiveram uma base de contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm^3, e 190 (63,1%) tiveram uma base de contagem de plaquetas >200,000/mm^3. Pacientes com contagens de plaquetas ≤100,000/mm^3 não foram elegíveis para os estudos COMFORT. A dose inicial máxima segura (MSSD) de 10 mg duas vezes ao dia para pacientes com uma contagem basal de plaquetas entre ≥50.000 e <100.000/mm^3 foi confirmada pelo EXPAND, um estudo de determinação de dose, fase Ib, aberto em pacientes com MFP, MF-PPV ou MF-PTE, onde as doses foram, então, individualizadas com base na tolerabilidade e na eficácia, com doses máximas de 20 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 100.000 a ≤ 125.000/mm^3, de 10 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 75.000 a ≤ 100.000/mm^3, e de 5 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 50.000 a ≤ 75.000/mm^3.

COMFORT-I [2] foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 309 pacientes refratários ou que não eram candidatos para a terapia disponível. Os pacientes receberam doses de Jakavi® ou placebo correspondente. O objetivo primário de eficácia foi a proporção de indivíduos que atingiram redução ≥ 35% no volume do baço desde o basal na Semana 24, conforme medição por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC).

Os objetivos secundários incluíram a duração da manutenção da redução ≥ 35% desde o basal no volume do baço, proporção de pacientes que tiveram uma redução ≥ 50% na pontuação total de sintomas desde o basal até a Semana 24, conforme medição do diário do Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose Modificado (FASMM) v2.0, alteração na pontuação total de sintomas desde o basal até a Semana 24, conforme medição do diário do FASMM v2.0 e sobrevida global.

COMFORT-II [1] foi um estudo randomizado e aberto em 219 pacientes. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para Jakavi® versus melhor terapia disponível (MTD). A MTD foi escolhida pelo investigador caso a caso. No braço de MTD, 47% dos pacientes receberam hidroxiureia e 16% dos pacientes receberam glicocorticoides. O objetivo primário de eficácia foi a proporção de pacientes que atingiu redução ≥ 35% no volume do baço desde o basal na Semana 48, conforme medição por RM ou TC.

Um objetivo secundário no COMFORT-II foi a proporção de pacientes que atingiram redução ≥ 35% no volume do baço medida por RM ou TC desde o basal até a Semana 24. A duração da manutenção de redução ≥ 35% desde o basal nos pacientes respondedores também foi um objetivo secundário.

No COMFORT-I, os dados demográficos do basal dos pacientes e as características da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 68 anos, com 61% dos pacientes com mais de 65 anos de idade e 54% sendo homens. Cinquenta por cento (50%) dos pacientes apresentaram MFP, 31% apresentaram MF-PPV e 18% apresentaram MF-PTE. Vinte e um (21%) dos pacientes tiveram transfusões de sangue em até 8 semanas a partir da inclusão no estudo. A contagem mediana de plaquetas foi de 251.000/mm^3. Setenta e seis por cento dos pacientes apresentaram a mutação codificando a substituição V617F presente na proteína JAK. Os pacientes tiveram um comprimento de baço mediano palpável de 16 cm. No basal, 37,4% dos pacientes no braço Jakavi® apresentaram anemia Grau 1, 31,6% Grau 2 e 4,5% Grau 3, enquanto que no braço de placebo, 35,8% apresentaram Grau 1, 35,1% Grau 2, 4,6% Grau 3 e 0,7% Grau 4. Trombocitopenia Grau 1 foi encontrada em 12,9% dos pacientes no braço de Jakavi® e 13,2% no braço de placebo [2].

No COMFORT-II, os dados demográficos do basal dos pacientes e as características da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 66 anos, com 52% dos pacientes com mais de 65 anos de idade e 57% sendo homens. Cinquenta e três por cento (53%) dos pacientes apresentaram MFP, 31% apresentaram MF-PPV e 16% apresentaram MF-PTE. Dezenove por cento (19%) dos pacientes foram considerados dependentes de transfusão no basal. Os pacientes apresentaram um comprimento mediano de baço palpável de 15 cm.

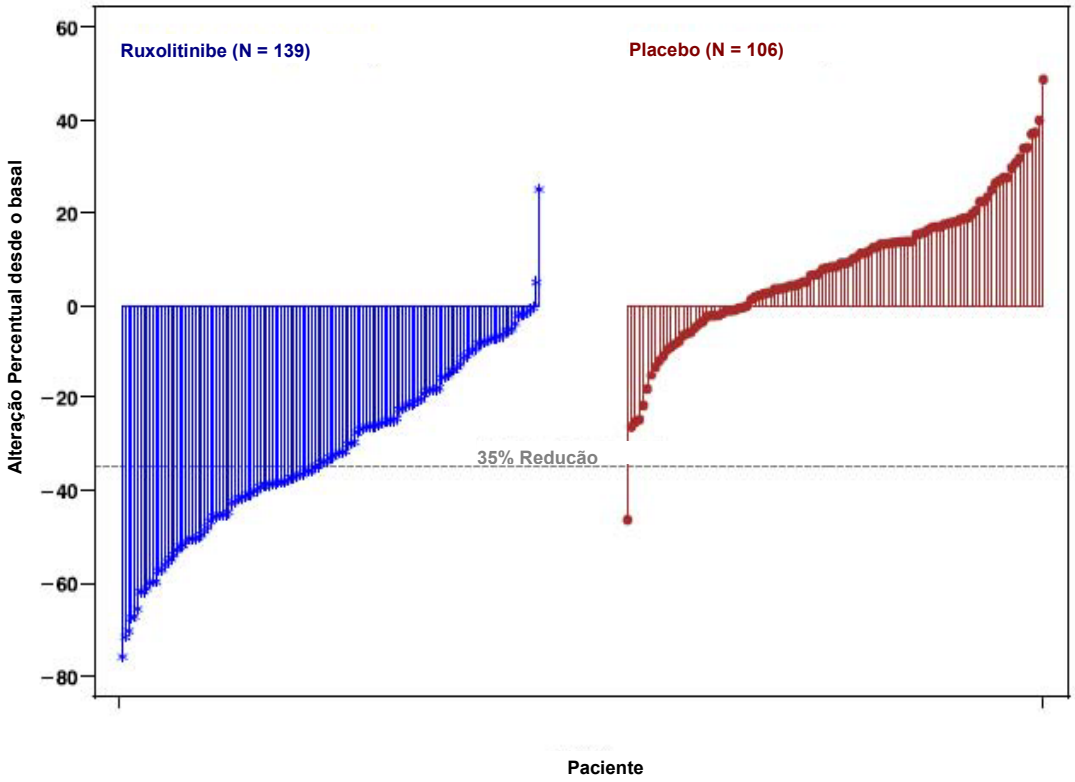
No basal, 34,2% dos pacientes no braço de Jakavi® apresentaram anemia de Grau 1, 28,8% Grau 2, e 7,5% Grau 3, enquanto que no braço de BAT 37% apresentaram Grau 1, 27,4% Grau 2, 13,7% Grau 3, e 1,4% Grau 4. Trombocitopenia de Grau 1 foi encontrada em 8,2% dos pacientes no braço de Jakavi® e 9,6% no braço da MTD [1]. As análises de eficácia do objetivo primário no COMFORT-I e COMFORT-II são apresentadas na Tabela 1. Uma proporção significativamente maior de pacientes nos braços de Jakavi® atingiram redução ≥35% no volume do baço desde o basal nos dois estudos, em comparação ao placebo no COMFORT-I e MTD no COMFORT-II.

Tabela 1 Percentual de Pacientes com Redução ≥ 35% desde o Basal no Volume do Baço na Semana 24 no COMFORT-I e na Semana 48 no COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi® (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi® (n=144)	MTD (n=72)
Intervalos	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de Indivíduos com Volume do Baço Reduzido em ≥ 35%	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28.5)	0
Intervalos de Confiança de 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	

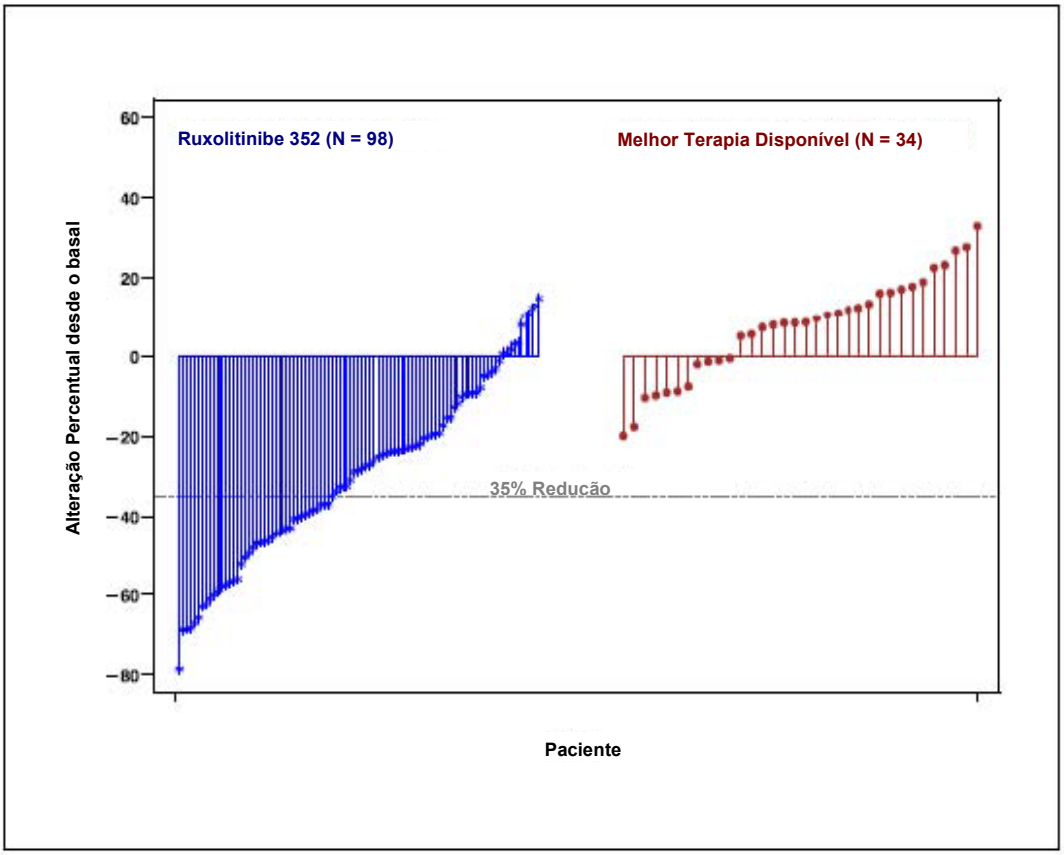
No estudo COMFORT-I, 41,9% dos pacientes no braço de Jakavi® atingiram redução ≥ 35% no volume do baço desde o basal em comparação a 0,7% no braço de placebo na Semana 24. Uma proporção semelhante de pacientes no grupo de Jakavi® atingiram redução ≥ 50% no comprimento do baço palpável.
No estudo COMFORT-II, 28,5% dos pacientes no braço de Jakavi® atingiram redução ≥ 35% no volume do baço desde o basal em comparação a nenhum (0%) no braço da MTD na Semana 48. Um objetivo secundário foi a proporção de pacientes que atingiram redução ≥ 35% no volume do baço na Semana 24. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi®, 46 pacientes (31,9%) atingiram redução ≥ 35% no volume do baço desde o basal em comparação a nenhum (0%) paciente no grupo da melhor terapia disponível (valor p < 0,0001).
Uma proporção significativamente maior de pacientes no braço de Jakavi® atingiram redução ≥ 35% desde o basal no volume do baço independente da presença ou ausência da mutação JAK2V617F ou subtipo da doença (MFP, MF-PPV, MF-PTE).
A figura 1 apresenta um gráfico em cascata da alteração percentual desde o basal no volume do baço na Semana 24 no COMFORT-I. Entre os 139 pacientes no braço de Jakavi® que apresentaram as duas avaliações do volume do baço no basal e na Semana 24, todos (exceto dois pacientes tiveram algum nível de redução no volume do baço na Semana 24, com redução mediana de 33%. Entre os 106 pacientes no braço de placebo que apresentaram avaliações do volume do baço no basal e na Semana 24, houve um aumento mediano de 8,5%.

Figura 1 Gráfico em Cascata da Alteração Percentual Desde o Basal no Volume do Baço na Semana 24 (Casos Observados) COMFORT-I



A figura 2 apresenta um gráfico em cascata da alteração percentual desde o basal no volume do baço na Semana 48 no estudo COMFORT-II. Entre os 98 pacientes no braço de Jakavi® que apresentaram as duas avaliações do volume do baço no basal e na Semana 48, a redução mediana no volume do baço na Semana 48 foi de 28%. Entre os 34 pacientes no braço da MTD que apresentaram avaliações do volume do baço no basal e na Semana 48, houve um aumento mediano de 8,5%.

Figura 2 Gráfico em Cascata da Alteração Percentual desde o Basal no Volume do Baço na Semana 48 no COMFORT-II



A probabilidade de duração da 1ª redução ≥ 35% do volume do baço até um aumento de 25% desde o nadir e perda de resposta no COMFORT-I e COMFORT-II apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 Análise de Kaplan-Meier da Duração da 1ª Redução ≥ 35% do Volume do Baço Até um Aumento de 25% desde o Nadir e Perda de Resposta em Pacientes Recebendo Jakavi® (COMFORT-I e II)

Estatística	Jakavi® (COMFORT-I)	Jakavi® (COMFORT-II)
Probabilidade de duração > 12 semanas (IC de 95%)	0,98 (0,89; 1,00)	0,92 (0,82; 0,97)
Probabilidade de duração > 24 semanas (IC de 95%)	0,89 (0,75; 0,95)	0,87 (0,76; 0,93)
Probabilidade de duração > 36 semanas (IC de 95%)	0,71 (0,41; 0,88)	0,77 (0,63; 0,87)
Probabilidade de duração > 48 semanas (IC de 95%)	não aplicável	0,52 (0,18; 0,78)

Entre os 80 pacientes que apresentaram redução ≥ 35% em qualquer momento no COMFORT-I e os 69 pacientes no COMFORT-II, a probabilidade de um paciente manter uma resposta com Jakavi® por pelo menos 24 semanas foi de 89% e 87% no COMFORT-I e COMFORT-II, respectivamente, e a probabilidade de manutenção da resposta por pelo menos 48 semanas foi de 52% no COMFORT-II.

Jakavi® melhora os sintomas relacionados à MF e a qualidade de vida (QOL) em pacientes com MFP, MF-PPV e MF-PTE. No COMFORT-I, os sintomas de MF foram capturados utilizando-se o diário do Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose Modificado (FASMM) v2.0 como um diário eletrônico, o qual os pacientes preenchiam todos os dias. A alteração desde o basal na pontuação total na Semana 24 foi um objetivo secundário neste estudo. Uma proporção significativamente maior de pacientes no braço de Jakavi® atingiram melhora ≥ 50% desde o basal na pontuação total dos sintomas na semana 24 comparado ao braço placebo (45,9% e 5,3%, respectivamente, p < 0,0001 usando o teste do Qui-quadrado).
Uma melhora na qualidade de vida global foi medida pela European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 em ambos COMFORT-I e COMFORT-II. O estudo COMFORT-I comparou Jakavi® com placebo por 24 semanas e o estudo COMFORT-II comparou Jakavi® com a MTD por 48 semanas. No basal, para os dois estudos, as pontuações da subescala individual de EORTC QLQ-C30 para os braços de Jakavi® e comparador foram similares. Na Semana 24, no COMFORT-I, o braço de Jakavi® demonstrou uma melhora significativa da saúde global / QOL do EORTC QLQ-C30 comparado ao braço de placebo (alteração média de +12,3 e -3,4 para Jakavi® e placebo, respectivamente, p < 0,0001). Na semana 24 e na semana 48, o grupo de Jakavi® no COMFORT-II apresentou uma tendência em direção a uma melhora maior da saúde global/ QOL comparada à MTD, um objetivo exploratório, consistente com os achados do COMFORT-II.
No estudo COMFORT-I, após acompanhamento médio de 34,3 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados no braço Jakavi® foi de 27,1% (42 de 155 pacientes) versus 35,1% (54 de 154) dos pacientes randomizados com placebo. Houve uma redução de 31,3% no risco de morte no braço Jakavi® quando comparado ao placebo (HR 0,687; IC 95% 0,459-1,029; p = 0,0668)[3].
No estudo COMFORT-I, após acompanhamento médio de 61,7 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados no braço Jakavi® foi de 44,5% (69 de 155 pacientes) versus 53,2% (82 de 154) dos pacientes randomizados com placebo. Houve uma redução de 31% no risco de morte no braço Jakavi® quando comparado ao placebo (HR 0,69; IC 95% 0,50-0,96; p = 0,025)
No estudo COMFORT-II, após acompanhamento médio de 34,7 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados com Jakavi® foi de 19,9% (29 de 146 pacientes) versus 30,1% (22 de 73 pacientes) em pacientes randomizados com melhor terapia disponível (MTD). Houve uma redução no risco de morte de 52% no braço Jakavi® comparado ao braço MTD (HR 0,48; IC 95% 0,28-0,85; p = 0,009)[3]. Na análise final, após acompanhamento médio de 55,9 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados com ruxolitinibe foi de 40,4% (59 de 146 pacientes) versus 47,9% (35 de 73 pacientes) em pacientes randomizados com melhor terapia disponível (MTD). A redução no risco de morte é consistente com a encontrada no estudo COMFORT-I de 33% no braço ruxolitinibe comparado ao braço MTD (HR 0,67; IC 95% 0,44-1,02; p = 0,062).

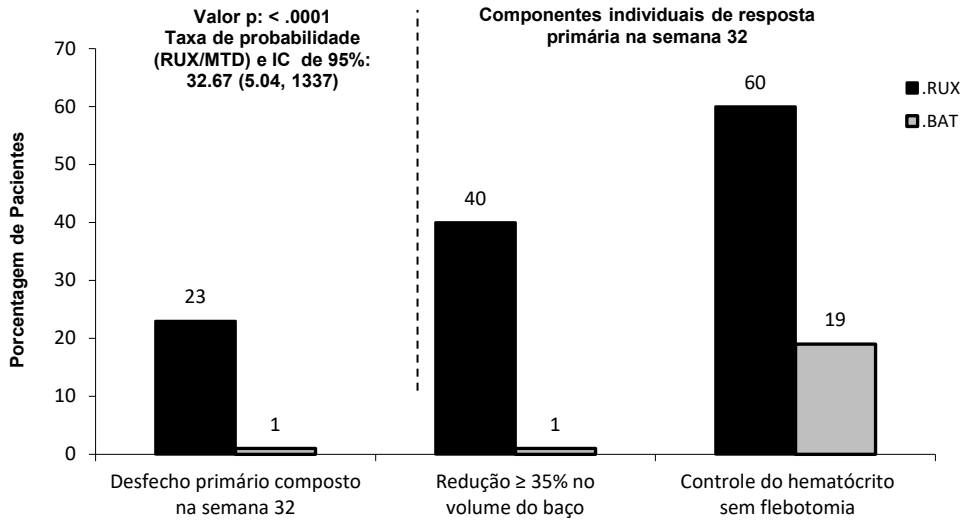
Policitemia vera [7-9]
Um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, randomizado, não controlado e com regime de dose variável foi conduzido para estabelecer a dose de 10 mg de ruxolitinibe duas vezes ao dia como uma dose ativa, segura e bem tolerada em pacientes com PV avançada refratários à hidroxiureia ou para quem o tratamento com hidroxiureia estava contraindicado. O estudo consistiu de grupos 1 e 2, que recrutaram 34 pacientes com PV.[8]
Um estudo (RESPONSE) randomizado, aberto, ativo-controlado, de fase 3,[7,9] foi conduzido com 222 pacientes com PV que eram resistentes ou intolerantes à hidroxiureia. Um total de 110 pacientes foram randomizados para o braço de Jakavi® e 112 pacientes para o braço MTD. A dose inicial de Jakavi® foi de 10 mg duas vezes ao dia. As doses foram então ajustadas individualmente aos pacientes com base na tolerabilidade e eficácia, com a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia. MTD foi selecionada pelo investigador, paciente por paciente. Os tratamentos incluídos em MTD foram: hidroxiureia (59,5%), interferona/interferona peguilada (1,7%), anagrelida (7,2%), pipobromana (1,8%) e observação (15,3%).
Dados demográficos do basal e as características da doença foram comparáveis entre os dois braços de tratamento. A idade média foi de 60 anos (faixa de 33 a 90 anos). Pacientes no braço de Jakavi® apresentaram diagnóstico PV por uma média de 8,2 anos e tinham recebido previamente hidroxiureia por uma média de aproximadamente de 3 anos. A maioria dos pacientes (> 80%) tinha recebido pelo menos duas flebotomias nas últimas 24 semanas antes da triagem.

O desfecho primário composto foi a proporção de pacientes que atingiram tanto a ausência de elegibilidade de flebotomia (controle HCT) e ≥ 35% de redução do volume do baço em relação ao basal na semana 32. A elegibilidade de flebotomia foi definida como HCT > 45% confirmado que é, pelo menos, 3 pontos percentuais

maior do que o HCT obtido no basal ou um HCT > 48% confirmado, o que for menor. Desfechos secundários principais incluíram a proporção de pacientes que atingiram o desfecho primário e que permaneceram livres de progressão na semana 48, e a proporção de pacientes que atingiram remissão hematológica completa na semana 32.

O estudo cumpriu o seu objetivo principal e uma maior proporção de pacientes no braço de Jakavi® alcançaram o desfecho primário composto e cada um dos seus componentes individuais. Significativamente, mais pacientes com Jakavi® (23%) em comparação com MTD (0,9%) obtiveram uma resposta primária (p < 0,0001). O controle do HTC foi conseguido em 60% dos pacientes no braço Jakavi® em comparação com 18,75% no braço MTD, e redução de ≥ 35% do volume do baço foi obtido em 40% dos pacientes no braço Jakavi® em comparação com 0,9% no braço MTD (figura 3).
Ambos os desfechos secundários foram atingidos: a proporção de pacientes que atingiram uma remissão hematológica completa foi de 23,6% com Jakavi® em comparação a 8,0% com MTD (p = 0,0013), e a proporção de pacientes que atingiram uma resposta primária duradoura na semana 48 foi de 20% com Jakavi® e de 0,9% com BAT (p < 0,0001).

Figura 3 Pacientes que atingiram o Desfecho Primário e Componentes do Desfecho Primário na semana 32



Os sintomas foram avaliados usando a pontuação MPN-Symptoms Assessment Form (SAF) escore total de sintomas (TSS) do diário eletrônico do paciente que consiste de 14 questões. Na semana 32, 49% e 64% dos pacientes tratados com Jakavi® conseguiram uma redução ≥ 50% no TSS-14 e TSS-5, respectivamente, em comparação com apenas 5% e 11% dos pacientes em MTD.

A percepção de benefício do tratamento foi medida pelo questionário Impressão Global de Mudança do Paciente (PGIC). Um total de 66% dos pacientes tratados com Jakavi® em comparação com 19% em MTD, relataram uma melhora tão cedo quanto 4 semanas após o início do tratamento. A melhora na percepção de benefício do tratamento também foi maior em pacientes tratados com Jakavi® na semana 32 (78% versus 33%).

Análises adicionais do estudo RESPONSE para verificar a durabilidade da resposta, foram conduzidas na semana 80 e na semana 256 seguindo a randomização. Dos 25 pacientes que alcançaram a resposta primária na semana 32, 3 pacientes progrediram até a semana 80 e 6 pacientes até a semana 256. A probabilidade de ter mantido uma resposta da semana 32 até a semana 80 e semana 256 foi de 92% e 74%, respectivamente (vide tabela 3).

Tabela 3 Durabilidade da Resposta Primária no Estudo RESPONSE até a Semana 256

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Resposta Primária atingida na semana 32*, n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacientes mantendo a resposta primária	n/a	22/25	19/25
Probabilidade de manutenção da resposta primária	n/a	92%	74%

**Critérios de desfecho de acordo com os compostos da resposta primária: ausência de elegibilidade para flebotomia (controle de HCTl) e uma redução ≥35% no volume do baço da linha de base.*

n/a: não aplicável

Um segundo estudo randomizado, aberto, controlado-ativo de fase IIIb (RESPONSE 2)[9], foi conduzido em 149 pacientes com PV que foram resistentes ou intolerantes à hidroxiureia, mas sem esplenomegalia palpável. Setenta e quatro pacientes foram randomizados para o braço Jakavi® e 75 pacientes para o braço MTD. A dose inicial e ajustes da dose de Jakavi® e a MTD selecionada pelo investigador foram semelhantes ao estudo RESPONSE. Os dados demográficos basais e as características da doença foram comparadas entre os dois braços de tratamento e foram semelhantes a população de pacientes do estudo RESPONSE. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram o controle de HCT (ausência de elegibilidade de flebotomia) na semana 28. O desfecho chave secundário foi a proporção de pacientes que atingiram a remissão hematológica completa na semana 28.

O estudo RESPONSE-2 cumpriu o seu objetivo primário com uma maior proporção de pacientes no braço Jakavi® (62,2%) comparado ao braço MTD (18,7%), atingindo seu desfecho primário (p<0,0001). O desfecho chave secundário também foi cumprido com, significativamente, mais pacientes atingindo uma remissão hematológica completa no braço Jakavi® (23,0%) comparado ao braço MTD (5,3%; p=0,0019). Na semana 28, a proporção de pacientes que atingiram uma redução de ≥ 50% na carga de sintomas como mensurado pela pontuação total de sintomas MPN-SAF foi de 45,3% no braço Jakavi® e 22,7% no braço MTD.

Doença do enxerto contra hospedeiro

A eficácia clínica de Jakavi® em pacientes com 12 anos de idade ou mais com DECH aguda foi demonstrada com base em um estudo pivotal de Fase II (REACH1) e um estudo de Fase III suporte (REACH2).

Em pacientes com 12 anos de idade ou mais com DECH crônica, a eficácia clínica de Jakavi® foi demonstrada com base em um estudo de Fase III (REACH3).

A dose inicial de Jakavi® foi de 10 mg duas vezes ao dia.

Doença de enxerto contra hospedeiro aguda

No estudo principal REACH 1, que incluiu 71 participantes, o desfecho primário foi a taxa de resposta global (TRG) no Dia 28, definida como a proporção de pacientes com uma resposta completa (RC), resposta parcial muito boa (RPMB) ou uma resposta parcial (RP) (de acordo com as modificações do CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) para o índice de resposta IBMTR (*International Bone Marrow Transplant Registry*).

O desfecho secundário principal foi a duração da resposta (DDR) em seis meses, definida como o tempo desde a primeira resposta até a progressão de DECH ou morte, avaliada quando todos os participantes que ainda estão em estudo completam a visita do Dia 180.

O estudo REACH 1 atingiu o limite predeterminado para um resultado positivo do estudo (limite inferior do IC de 95% para TRG do Dia 28 ≥ 40%). Quarenta participantes (56,3% [IC de 95%: 44,0, 68,1]) demonstraram uma resposta no Dia 28, incluindo 19 participantes (26,8%) que alcançaram uma RC, 6 participantes que alcançaram uma RPMB (8,5%) e 15 participantes que alcançaram uma RP (21,1%).

Um outro desfecho secundário foi Sobrevida Livre de Falha (SLF), um tempo composto para desfecho de evento definido como o tempo desde o início da medicação até i) recidiva ou recorrência da doença subjacente, ii) mortalidade sem recidiva, ou iii) adição ou início de outra terapia sistêmica.

O estudo REACH2, multicêntrico, randomizado, aberto, de fase 3, com um total de 309 pacientes, também atingiu seu desfecho principal. A TRG no Dia 28 de tratamento, definida como a proporção de pacientes que alcançaram uma RC ou RP de acordo com Harris (2016), foi maior no braço Jakavi® (62,3%) em comparação com o braço MTD (39,4%). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento

(teste estratificado de Cochrane-Mantel-Haenszel p <0,001, unilateral, Razão de Chances (OR): 2,64; IC de 95%: 1,65-4,22). Houve também uma proporção maior de respondedores completos no braço Jakavi® (34,4%) em comparação com o braço MTD (19,4%).

O estudo atingiu seu principal desfecho secundário. A TRG durável no Dia 56 foi de 39,6% (IC de 95%: 31,8-47,8) no braço Jakavi® e 21,9% (IC de 95%: 15,7, 29,3) no braço MTD. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois braços de tratamento (OR: 2,38; IC de 95%: 1,43-3,94; p < 0,001).

A proporção de pacientes com RC foi de 26,6% no braço Jakavi® vs. 16,1% no braço MTD. No geral, 49 pacientes originalmente randomizados para o braço MTD cruzaram para o braço Jakavi®.

Para o desfecho secundário SLF, houve menos eventos no braço Jakavi® (91; 59,1%) do que no braço MTD (121; 78,1%). Entre os pacientes randomizados, a taxa de incidência estimada de um evento SLF em um mês foi menor no braço Jakavi® (18,47%; IC de 95%: 12,74-25,04) do que no braço MTD (49,13%; IC de 95%: 40,94-56,80). Dados adicionais de acompanhamento permanecem favoráveis ao Jakavi®.

A mediana de SLF com Jakavi® foi significativamente maior do que no braço MTD (4,86 meses vs. 1,02 meses; HR: 0,49, IC de 95%: 0,37-0,63; p <0,0001).

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica

No estudo REACH3, multicêntrico, aberto, de fase 3, um total de 329 pacientes com DECH crônica moderada ou grave refratária a corticosteroides foram randomizados 1:1 para Jakavi® (165 pacientes) ou MTD (164 pacientes). Os pacientes foram estratificados pela gravidade da DECH crônica no momento da randomização. A refratariedade aos corticosteroides foi determinada quando os pacientes não apresentaram resposta ou tiveram progressão da doença após a administração de prednisona na dose mínima de 1mg/kg/dia por pelo menos 7 dias, ou persistência da doença por 4 semanas na dose de 0,5 ou 1mg/kg/dia ou quando falharam na redução de corticosteroide em dose <0,25mg/kg/dia por duas vezes.

A MTD foi selecionada pelo investigador de acordo com a necessidade de cada paciente e incluiu fotoferese extracorpórea (ECP), metotrexato em baixa dose (MTX), micofenolato mofetil (MMF), inibidores de mTOR (everolimo ou sirolimo), infliximabe, rituximabe, pentostatina, imatinibe ou ibrutinibe.

Além de Jakavi® ou MTD, os pacientes poderiam ter recebido tratamento de suporte para transplante alogênico de células-tronco alogênico padrão, incluindo medicamentos anti-infecciosos e suporte de transfusão, bem como profilaxia padrão para DECH crônica e medicamentos de tratamento iniciados antes da randomização, incluindo corticosteroides sistêmicos e CNIs (ciclosporina ou tacrolimo). As terapias com corticosteroides tópicos ou inalatórios puderam ser continuadas de acordo com as diretrizes institucionais

Os pacientes randomizados para o braço MTD foram autorizados a passar para o braço Jakavi® após a visita no Dia 1 do Ciclo 7 (semana 24). A redução gradual de Jakavi® foi permitida após a visita do Dia 1 do Ciclo 7.

Os dados demográficos basais e as características da doença foram balanceados entre os dois braços de tratamento. A idade mediana foi de 49 anos (faixa de 12 a 76 anos). O estudo incluiu 3,6% de adolescentes, 61,1% de homens e 75,4% de pacientes brancos. A maioria dos pacientes participantes possuía doença maligna subjacente.

A gravidade no diagnóstico de DECH crônica refratária a corticosteroides foi balanceada entre os dois braços de tratamento, com 41% e 45% moderado e 59% e 55% grave, nos braços Jakavi® e MTD, respectivamente.

A resposta insuficiente dos pacientes aos corticosteroides no braço Jakavi® e MTD foi caracterizada por i) uma falta de resposta ou progressão da doença após o tratamento com corticosteroides por pelo menos 7 dias com 1mg/ kg/dia de equivalentes de prednisona (37,6% e 44,5%, respectivamente), ii) persistência da doença após 4 semanas com 0,5 mg/kg/dia (35,2% e 25,6%), ou iii) dependência de corticosteroides (27,3% e 29,9%, respectivamente).

Entre todos os pacientes, 73% e 45% tiveram envolvimento de pele e pulmão no braço Jakavi®, comparado a 69% e 41% no braço MTD.

As terapias sistêmicas de DECH crônica mais frequentemente utilizadas foram: apenas corticosteroides (43% no braço Jakavi® e 49% no braço MTD) e corticosteroides + CNIs (41% pacientes no braço Jakavi® e 42% no braço MTD).

O desfecho primário foi a taxa de resposta global (TRG) no Dia 1 do Ciclo 7, definida como a proporção de pacientes em cada braço com uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (RP) sem a necessidade de

terapias sistêmicas adicionais para uma progressão mais precoce, resposta mista ou não-resposta com base na avaliação do investigador de acordo com os critérios do NIH (*National Institutes of Health*).

Os principais desfechos secundários foram sobrevida livre de falha (SLF) e proporção de pacientes com melhora do escore de sintomas de Lee modificado (mLSS) no Dia 1 do Ciclo 7. A SLF, um desfecho composto de tempo para ocorrência de evento, incorporou o primeiro dos seguintes eventos: i) recidiva ou recorrência da doença subjacente ou morte devido à doença subjacente, ii) mortalidade sem recidiva ou iii) adição ou início de outra terapia sistêmica para DECH crônica.

O estudo REACH3 atingiu seu objetivo primário. A TRG na semana 24 foi maior no braço Jakavi® (49,7%) comparado ao braço MTD (25,6%). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento (teste estratificado de Cochrane-Mantel-Haenszel p <0,0001, unilateral, OR: 2,99; IC de 95%: 1,86-4,80). Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Taxa de resposta global no Dia 1 do Ciclo 7 no estudo REACH3

	Jakavi® N = 165		**MTD N = 164**	
	n (%)	**IC de 95%**	**n (%)**	**IC de 95%**
Resposta Global	82 (49,7)	41,8-57,6	42 (25,6)	19,1-33,0
OR (IC de 95%)	2,99 (1,86, 4,80)			
Valor p	p <0,0001			
Resposta Completa, n (%)	11 (6,7)		5 (3,0)	
Resposta Parcial, n (%)	71 (43,0)		37 (22,6)	

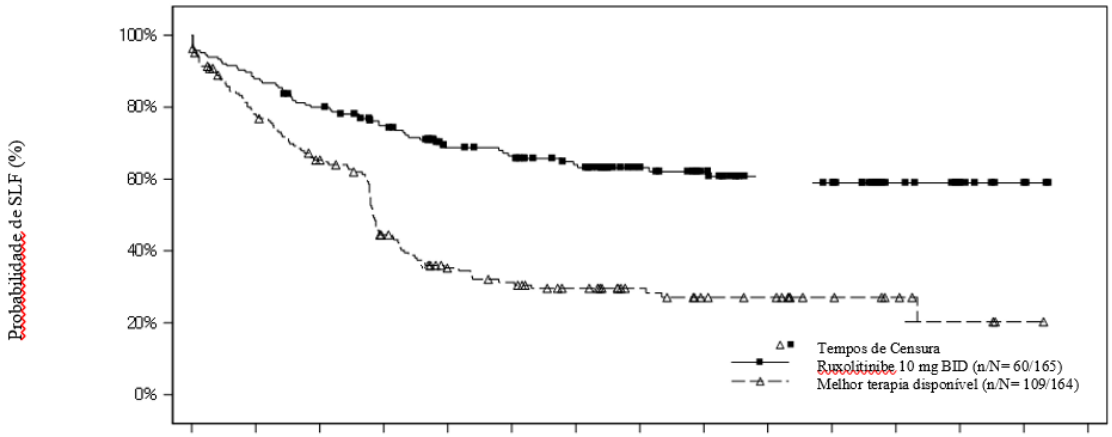
Ambos os principais desfechos secundários também foram alcançados. A SLF demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa de Jakavi® *versus* MTD (HR: 0,37; IC de 95%: 0,268-0,51) com uma redução de risco de 63% (ver Figura 4). A probabilidade de SLF em 6 meses (IC de 95%) foi de 74,9% (67,5%-80,9%) e 44,5% (36,5%-52,1%) para os braços Jakavi® e MTD, respectivamente. A maioria dos eventos de SLF foram adição ou início de outra terapia sistêmica para DECHc'. A probabilidade de ocorrência destes eventos em 6 meses foi de 13,5% e 48,5% para os braços Jakavi® e MTD, respectivamente.

A taxa de resposta de acordo com a melhora de ≥7 pontos do escore total de sintomas (TSS) a partir do basal do mLSS mostrou uma diferença estatisticamente significativa (p = 0,0011) entre os braços Jakavi® (24,2%) e MTD (11%).

Outro desfecho secundário foi a melhor resposta global (MRG) definida como a proporção de pacientes que alcançaram TRG (RC + RP) em qualquer ponto de tempo até o Dia 1 do Ciclo 7. A MRG até o Dia 1 do Ciclo 7 foi maior no braço Jakavi® (76,4%) do que no braço MTD (60,4%).

A probabilidade estimada de manutenção de MRG em 12 meses foi maior no braço Jakavi® comparado ao braço MTD (68,5% [IC de 95%: 58,9-76,3] vs 40,3% [IC de 95%: 30,3-50,2]).

Figura 4 **Estimativa de Kaplan-Meier de sobrevida livre de falha (SLF)**



N° de pacientes ainda sob risco

Tempo (Meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ruxolitinibe 10 mg BID	165	145	130	115	92	87	76	58	49	37	27	15	9	4	0
Melhor terapia disponível	164	123	100	64	45	39	31	23	17	15	9	6	3	1	0

Referências bibliográficas

1. CINC424A2352 (INCB 18424-352): A Randomized Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Compared to Best Available Therapy in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF). [1] (dados em arquivo)

2. INCB 18424-351: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post Polycythemia-Vera Myelofibrosis (PPV-MF) or Post Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF). [2] (dados em arquivo)

3. 2.5 Clinical Overview. Treatment of adult patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). Novartis, 17-Oct-2013. [33] (dados em arquivo)

4. 2.5 Clinical Overview - Ruxolitinib (INC424/INCB18424). May 2011. [29] (dados em arquivo)

5. Mesa R. et al. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. JCO, 2013 (10): 1285-92).

6. Mesa R et al. Comparison of placebo and BAT for the treatment of MF in the phase 3 COMFORT studies. Haematologica, 2014, 99 92) 292-8.

7. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015 Jan 29; 372(5):426-35.

8. Verstovsek, S et al. "A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea." Cancer 2014; 120:513-520.

9. CINC 424B2401 Interim Clinical Study Report Week 28 - Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant or intolerant (RESPONSE 2). Novartis. Apr-2016 (dados em arquivo).

10. Jagasia MH et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar; 21(3): 389–401.e1.

11. Clinical Study Report INCB 18424-271 (REACH1). Dec 2019 (dados em arquivo)
12. Clinical Study Report CINC424C2301 (REACH2). Novartis. 2020 (dados em arquivo)
13. Clinical Study Report CINC424D2301 (REACH3). Novartis. 2020 (dados em arquivo)
14. Harris AC, Young R, Devine S, et al (2016). International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant; 22:4-10
15. 2.5 Clinical Overview – Myelofibrosis in patients with low baseline platelet count (≥50×109/L and <100×109/L) - CINC424A2201 (EXPAND). Novartis. 14-Oct-2020 (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Agentes antineoplásicos, Inibidor de proteína-quinase. Código ATC: L01XE18.

Propriedades farmacodinâmicas

O ruxolitinibe inibe a fosforilação de STAT3 induzida por citocina no sangue total de indivíduos sadios e pacientes com MF e PV. O ruxolitinibe resultou na inibição máxima da fosforilação de STAT3 2 horas após a dosagem. A fosforilação retornou praticamente para o valor basal em 8 horas, tanto em indivíduos sadios quanto em pacientes com mielofibrose, não indicando nenhum acúmulo de metabólitos originais ou ativos.
Elevações do basal nos marcadores inflamatórios associados a sintomas constitucionais como TNFα, IL-6, e CRP em pacientes com MF haviam diminuído após o tratamento com Jakavi®. Pacientes com MF não se tornaram refratários aos efeitos farmacodinâmicos do tratamento com Jakavi® com o passar do tempo. Da mesma forma, pacientes com PV também apresentaram elevações em relação ao basal dos marcadores inflamatórios e estes marcadores foram reduzidos após o tratamento com Jakavi®.

Em um estudo de QT completo em indivíduos sadios, não havia nenhuma indicação quanto ao efeito prolongador do QT/QTc do ruxolitinibe em doses únicas e até uma dose supraterapêutica de 200 mg, indicando que o ruxolitinibe não tem nenhum efeito na repolarização cardíaca.

Mecanismo de ação

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases Associadas (JAKs) JAK1 e JAK2 (valores de IC_{50} de 3,3 nM e 2,8 nM para as enzimas JAK1 e JAK2, respectivamente). Elas medem a sinalização de uma série de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e função imune. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de transdutores de sinais e ativadores da transcrição (STATs) para receptores da citocina, ativação e localização subsequente de STATs para o núcleo, levando à modulação da expressão do gene. A desregulação da via JAK-STAT tem sido associada a vários cânceres e aumento da proliferação e sobrevida de células malignas.
A MF e a PV são neoplasias mieloproliferativas (NMP) conhecidas por estarem associadas à sinalização desregulada da JAK1 e JAK2. Acredita-se que a base para a desregulação inclua níveis altos de citocinas circulantes que ativam a via JAK-STAT, mutações de ganho de função, tais como JAK2V617F e silenciamento dos mecanismos regulatórios negativos. Pacientes com MF exibem sinalização da JAK desregulada, independente do status mutacional da JAK2V617F. Mutações ativadas da JAK2 (V617F ou exon 12) são encontradas em mais de 95% dos pacientes com PV.

O ruxolitinibe inibe a sinalização de JAK-STAT e a proliferação celular de modelos celulares dependentes de citocina de malignidades hematológicas, bem como de células Ba/F3 para aumento independente de citocina pela expressão da proteína JAK2V617F mutada, com IC_{50} variando de 80 a 320 nM. Em um modelo murino de NMP positiva para JAK2V617F, administração oral de ruxolitinibe evitou a esplenomegalia, reduziu preferencialmente as células mutantes JAK2V617F no baço, reduziu as citocinas inflamatórias circulantes (ex.: TNF-α, IL-6) e resultou em prolongamento significativo na sobrevida em camundongos nas doses que não causaram efeitos mielosupressores.

As vias de sinalização JAK-STAT desempenham um papel na regulação do desenvolvimento, proliferação e ativação de vários tipos de células imunes importantes para a patogênese da DECH. Em um modelo de rato com DECH aguda, a administração oral de ruxolitinibe foi associada à diminuição da expressão de citocinas

inflamatórias em homogenatos do cólon e à redução da infiltração de células imunes no cólon.

Propriedades farmacocinéticas (PK)

- Absorção

O ruxolitinibe é uma molécula de classe 1 de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico, com alta permeabilidade, alta solubilidade e rápidas características de dissolução. Em estudos clínicos, o ruxolitinibe é rapidamente absorvido após a administração oral, com uma concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) atingida aproximadamente 1 hora após a dose. Com base no estudo de equilíbrio de massa em humanos, a absorção oral do ruxolitinibe foi 95% ou mais. A $C_{máx}$ e a exposição total (AUC) médias de ruxolitinibe aumentaram proporcionalmente em uma variação de dose única de 5 a 200 mg. Não houve nenhuma alteração clinicamente relevante na PK do ruxolitinibe com a administração de refeição com alto teor de gordura. A $C_{máx}$ média foi moderadamente reduzida (24%) enquanto a AUC média foi praticamente inalterada (aumento de 4%) com a dosagem com uma refeição de alto teor de gordura.

- Distribuição

O volume médio de distribuição no estado estacionário é de 72 litros em pacientes com MF com uma variabilidade interindividual de 29,4% e 75 litros em pacientes com PV com uma variabilidade interindividual de 22,6%. Em concentrações clinicamente relevantes de ruxolitinibe, a ligação às proteínas plasmáticas in vitro é de aproximadamente 97%, principalmente à albumina. Em um estudo autorradiográfico de corpo total em ratos, demonstrou-se que o ruxolitinibe não penetra a barreira hematoencefálica.

- Biotransformação/metabolismo

Estudos in vitro indicam que a CYP3A4 e a CYP2C9 são as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo do ruxolitinibe. O composto original é a entidade predominante em humanos, representando aproximadamente 60% do material relacionado ao medicamento em circulação. Dois metabólitos principais e ativos foram identificados no plasma de indivíduos sadios, representando 25% e 11% da AUC original. Esses metabólitos possuem de metade a um quinto da atividade farmacológica original relacionada ao JAK. A soma de todos os metabólitos ativos contribui para 18% da farmacodinâmica geral do ruxolitinibe. Nas concentrações clinicamente relevantes, o ruxolitinibe não inibe as CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 e não é um indutor potente da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 com base nos estudos in vitro.

- Eliminação

Após uma dose única oral de ruxolitinibe [^{14}C] em indivíduos adultos sadios, a eliminação foi predominantemente via metabolismo, com 74% da radioatividade excretada na urina e 22% excretada via fezes. O medicamento inalterado constituiu menos de 1% da radioatividade total excretada. A meia-vida média de eliminação de ruxolitinibe é de aproximadamente 3 horas.

- Linearidade/ não linearidade

A proporcionalidade da dose foi demonstrada em estudos de dose única e múltipla.

Populações especiais

- Efeitos da idade, sexo ou raça

Baseado em estudos com indivíduos sadios, não foram observadas diferenças relevantes na PK do ruxolitinibe com relação ao sexo e a raça. Na avaliação de PK da população de pacientes com MF, não havia nenhuma relação aparente entre o clearance oral e a idade ou raça do paciente. O clearance foi de 17,7 L/h em mulheres e 22,1 L/h em homens, com 39% de variabilidade interindividual em pacientes com MF. O clearance (depuração) foi de 12,7 L/h em pacientes com PV, com 42% de variabilidade interindivíduo, e nenhum relacionamento foi aparente entre o clearance (depuração) oral e o sexo, a idade do paciente ou a raça nesta população de pacientes.

- Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do Jakavi® em pacientes pediátricos com MF e PV não foram estabelecidas.

Em pacientes pediátricos (12 anos de idade ou mais) com DECH, a segurança e eficácia de Jakavi® são suportadas por evidências dos estudos randomizados de fase 3 (REACH2 e REACH3). A segurança e eficácia de Jakavi® não foram estabelecidas em pacientes com menos de 12 anos de idade.

- Insuficiência renal
Após uma dose única de Jakavi® de 25 mg, a farmacocinética foi semelhante em indivíduos com vários graus de comprometimento renal e naqueles com função renal normal. No entanto, os valores da AUC plasmática dos metabólitos de ruxolitinibe tem tendência para aumentar com o aumento da gravidade do comprometimento renal e foi mais acentuada em indivíduos com DRET que precisam de hemodiálise. O ruxolitinibe não é eliminado por diálise. Uma modificação da dose é recomendada para pacientes com comprometimento renal grave (Clcr menor que 30 mL/min). Para pacientes com DRET, uma modificação no cronograma de dosagem é recomendada (vide "Posologia e modo de usar").

- Insuficiência hepática
Após uma dose única de Jakavi® de 25 mg em pacientes com vários graus de comprometimento hepático, a farmacocinética e a farmacodinâmica do ruxolitinibe foram avaliadas. A AUC média para ruxolitinibe foi elevada em pacientes com comprometimento hepático leve, moderado e grave em 87%, 28% e 65%, respectivamente, comparado a pacientes com função hepática normal, e não indicou nenhuma relação óbvia com o grau de comprometimento hepático baseado nas pontuações de Child-Pugh. A meia-vida de eliminação terminal foi prolongada em pacientes com comprometimento hepático comparada a controles sadios (4,1 – 5,0 horas versus 2,8 horas). Uma redução da dose é recomendada para pacientes MF e PV com comprometimento hepático (vide "Posologia e modo de usar").
O comprometimento hepático leve, moderado ou grave em pacientes com DECH não demonstrou ter um impacto significativo em qualquer parâmetro no modelo farmacocinético da população

Dados de segurança pré-clínico
O ruxolitinibe foi avaliado em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e um estudo de carcinogenicidade. Órgãos alvo associados à ação farmacológica do ruxolitinibe em estudos de dose repetida incluem a medula óssea, sangue periférico e tecidos linfoides. Infecções geralmente associadas à imunossupressão foram observadas em cães. Reduções adversas na pressão arterial, juntamente com aumentos na frequência cardíaca, foram observados em um estudo de telemetria em cães, e uma redução adversa no volume minuto foi observada em um estudo respiratório em ratos. As margens (baseadas na $C_{máx}$ não ligada) no nível de efeito não adverso em estudos com cães e ratos foram 15,7 vezes e 10,4 vezes maiores, respectivamente, do que a dose diária máxima recomendada para humanos de 25 mg duas vezes ao dia. Não foram observados efeitos em uma avaliação dos efeitos neurofarmacológicos do ruxolitinibe.
A administração de ruxolitinibe em ratos juvenis resultou em efeitos no crescimento e nas medidas ósseas. O ruxolitinibe foi administrado diariamente por sonda oral em doses de 1,5 a 75 mg/kg/dia dos dias 7 (o equivalente humano de um recém-nascido) a 63 pós-parto (pp), 15 mg/kg/dia dos dias 14 (o equivalente humano de 1 ano de idade) a 63 pp e 5, 15 e 60 mg/kg/dia dos dias 21 (o equivalente humano de 2 a 3 anos de idade) a 63 pp. Doses ≥ 30 mg/kg/dia (1.200 ng*h/mL com base na AUC não ligada) resultou em fraturas e terminação precoce dos grupos quando o tratamento começou no dia 7 pp. O crescimento ósseo reduzido foi observado em doses ≥5 mg/kg/dia (≥150 ng*h/mL com base na AUC) quando o tratamento começou no dia 7 pp e a ≥15 mg/kg/dia (≥150 ng*h/mL com base na AUC não ligada) quando o tratamento começou no dia 14 pp ou dia 21 pp. Com base na AUC não ligada, fraturas e redução do crescimento ósseo ocorreram, respectivamente, em exposições 13 e 1,5 vezes a exposição em doentes adultos com a dose máxima recomendada de 25 mg duas vezes por dia. Os efeitos foram geralmente mais graves quando a administração foi iniciada mais cedo no período pós-natal. Além dos efeitos no desenvolvimento ósseo, o perfil de toxicidade em ratos jovens foi comparável ao observado em ratos adultos.

Os dados de toxicidade reprodutiva são citados em Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo (vide "Advertências e precauções"). O ruxolitinibe não foi mutagênico ou clastogênico. O ruxolitinibe não foi carcinogênico no modelo de camundongo transgênico Tg.rasH2 e nem em um estudo de 2 anos em ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Redução na contagem de células sanguíneas

O tratamento com Jakavi® pode causar RAMs hematológicas, incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia. Um hemograma completo deve ser realizado antes de se iniciar a terapia com Jakavi® (para a frequência de monitoramento, vide "Posologia e modo de usar"). O tratamento deve ser descontinuado em pacientes com contagem de plaquetas menor que 50.000/mm^3 ou contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm^3.

Observou-se que pacientes com MF com baixa contagem de plaquetas (< 200.000/mm^3) no início da terapia estão mais propensos a desenvolver trombocitopenia durante o tratamento.

A trombocitopenia foi geralmente reversível e comumente manejada com a redução da dose ou interrupção temporária de Jakavi®. No entanto, transfusões de plaquetas podem ser necessárias se clinicamente indicado (vide "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas").

Pacientes que desenvolvam anemia podem precisar de transfusões de sangue. As modificações ou interrupção na dose para pacientes que desenvolvam anemia também podem precisar ser consideradas.

Pacientes com um nível de hemoglobina inferior a 10,0 g/dL no início do tratamento têm um maior risco de desenvolver um nível de hemoglobina inferior a 8,0 g/dL durante o tratamento, comparativamente com pacientes com um nível de hemoglobina inicial mais alto (79,3% versus 30,1%). Recomenda-se monitoramento mais frequente dos parâmetros hematológicos e dos sinais e sintomas clínicos de reações adversas medicamentosas relacionadas com Jakavi® em pacientes com hemoglobina inicial inferior a 10,0 g/dL.

Neutropenia (CAN < 500/mm^3) foi em geral reversível e gerenciada com a interrupção temporária de Jakavi® (vide "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas").

Os hemogramas completos devem ser monitorados conforme clinicamente indicado e a dose ajustada, se necessário (vide "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas").

Infecções

Infecções bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virais e outras infecções oportunistas graves ocorreram em pacientes tratados com Jakavi®. Os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolver infecções graves. Os médicos devem observar cuidadosamente os pacientes que recebem Jakavi® quanto a sinais e sintomas de infecções e o tratamento apropriado deve ser iniciado imediatamente. A terapia com Jakavi® não deve ser iniciada até que as infecções graves estejam resolvidas. Tuberculose foi relatada em pacientes recebendo Jakavi®. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados com relação à tuberculose ativa e inativa (latente), de acordo com as recomendações locais.

Foi relatado em pacientes com infecções crônicas por HBV tomando Jakavi® aumento da carga viral de Hepatite B (HBV-DNA titre), com e sem elevações associadas à alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), O efeito de Jakavi® na replicação viral em pacientes com infecção crônica por HBV é desconhecido. Pacientes com infecção crônica por HBV devem ser tratados e monitorados de acordo com diretrizes clínicas.

Herpes zoster

Os médicos devem instruir os pacientes a respeito dos sinais e sintomas iniciais de herpes zoster, aconselhando que é preciso procurar tratamento o mais cedo possível.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Leucoencefalopatia multifocal Progressiva (LMP) foi relatada com o tratamento com Jakavi.

Os médicos devem estar particularmente atentos aos sintomas sugestivos de LMP que os pacientes possam não perceber (por exemplo, sintomas ou sinais cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os pacientes devem ser monitorados para identificação do aparecimento ou agravamento de qualquer um destes sinais ou sintomas, e caso estes ocorram, o encaminhamento para um neurologista e medidas de diagnóstico apropriadas para LMP devem ser consideradas. Se houver suspeita de LMP, a administração de Jakavi® deve ser suspensa até a LMP ter sido excluída.

Câncer de pele não melanoma

Câncer de pele não melanoma (NMSCs), incluindo basocelular, espinocelular e carcinoma de células de Merkel, foram relatados em pacientes tratados com Jakavi®. A maioria dos pacientes com MF e PV tinha história de tratamento prolongado com hidroxiureia e NMSC prévia ou lesões cutâneas pré-malignas. A relação causal com Jakavi não foi estabelecida. Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que apresentam risco aumentado para câncer de pele.

Elevações/Anormalidades lipídicas

O tratamento com Jakavi® foi associado com aumento nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos. É recomendado o monitoramento lipídico e o tratamento de dislipidemia de acordo com as diretrizes clínicas.

Populações especiais

- Insuficiência renal

A dose inicial de Jakavi deve ser reduzida em doentes com insuficiência renal grave. Nos pacientes com DRET em hemodiálise, a dose inicial para pacientes com MF deve ser baseada na contagem das plaquetas (ver item 8. Posologia e modo de usar). As doses subsequentes (dose única de 20 mg ou duas doses de 10 mg tomadas com 12 horas de intervalo em pacientes com MF; dose única de 10 mg ou duas doses de 5 mg administradas com 12 horas de intervalo em pacientes com PV e DECH) devem ser administradas apenas em dias de hemodiálise após cada sessão de diálise. Modificações de dose adicionais devem ocorrer com monitorização cuidadosa da segurança e eficácia (vide "Características Farmacológicas - Populações especiais").

- Insuficiência hepática

A dose inicial de Jakavi® deve ser reduzida em aproximadamente 50% em pacientes com MF e PV com insuficiência hepática. Outras modificações da dose devem ser baseadas na segurança e na eficácia do medicamento. Em pacientes com DECH com insuficiência hepática, nenhuma modificação na dose inicial é necessária (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas - Populações especiais").

Interações

Caso Jakavi® tenha que ser administrado concomitantemente com potentes inibidores da CYP3A4 em pacientes com MF e PV ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ex. fluconazol) em pacientes com MF, PV e DECH, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 50%, a ser administrada duas vezes ao dia (para a frequência de monitoramento, vide "Posologia e modo de usar" e "Interações medicamentosas").

Efeitos de retirada

Após interrupção ou suspensão de Jakavi®, os sintomas de MF podem reaparecer durante um período de aproximadamente uma semana. Registaram-se casos de pacientes que descontinuaram Jakavi® nos quais ocorreram eventos adverso (EAs) graves, particularmente em presença de doença intercorrente aguda. Não foi estabelecido se a suspensão abrupta de Jakavi® contribuiu para estes acontecimentos. Exceto no caso da necessidade de suspensão abrupta, pode considerar-se a redução gradual da dose de Jakavi®.

Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Gravidez

Resumo do risco

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre Jakavi® em mulheres grávidas. Estudos de reprodução em ratos e coelhos demonstraram que o ruxolitinibe induz embriotoxicidade e fetotoxicidade. Seguindo a exposição pré-natal, há aumento na perda pós-implantação em coelhos e redução do peso fetal em ratos e

coelhos foi observado. Em ratos e coelhos esses efeitos ocorreram em exposições de aproximadamente 2 vezes e 0,07 vezes, respectivamente em relação as condições clínicas na dose máxima recomendada a humanos de 25 mg duas vezes ao dia com base na AUC.

O uso de Jakavi®, durante a gravidez não é recomendado. A paciente deve ser aconselhada sobre os riscos para o feto caso Jakavi® seja usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento.

Dados

Dados em animais

Ruxolitinibe foi administrado via oral em ratas ou coelhas grávidas durante o período de organogênese, em doses de 15, 30 ou 60 mg/kg/dias em ratas e 10, 30 ou 60 mg/kg/dia em coelhas. Não houve evidência de teratogenicidade. No entanto, foi notada a diminuição de aproximadamente 9% no peso fetal em ratos nas concentrações mais altas e maternalmente tóxicas de 60 mg/kg/dia. Esta dose resulta em uma exposição (AUC) que é aproximadamente 2 vezes a exposição clínica da dose máxima recomendada de 25 mg duas vezes ao dia. Em coelhos, a redução do peso fetal em aproximadamente 8% e reabsorções tardias aumentadas foram observadas nas concentrações mais altas e maternalmente tóxicas de 60 mg/kg/dia. Esta dose é aproximadamente 0,07 vezes da dose máxima de exposição recomendada.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, durante a gravidez animais receberam doses de ruxolitinibe desde a implantação até a lactação de até 30 mg/kg/dia. Não houveram achados adversos relacionados a droga em filhotes para os índices de fertilidade ou para sobrevivência materna ou embriofetal e nos parâmetros de crescimento e desenvolvimento nas doses mais altas avaliadas (0,3 vezes a exposição clínica da dose máxima recomendada de 25 mg duas vezes ao dia).

Jakavi® pertence à categoria C de risco na gravidez, logo, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Lactação

Resumo do risco

Não se sabe se o ruxolitinibe é transferido para o leite humano. Não há dados sobre os efeitos do ruxolitinibe na criança amamentada ou os efeitos do ruxolitinibe na produção de leite. O ruxolitinibe e / ou seus metabólitos passaram rapidamente para o leite de ratas lactantes. Devido ao potencial de reações adversas ao medicamento graves em lactentes de Jakavi®, deve-se tomar uma decisão sobre interromper a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com Jakavi®.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Dados

Dados em animais

Em ratas lactantes que receberam uma única dose de 30 mg/kg, a exposição ao ruxolitinibe foi 13 vezes maior no leite do que a concentração plasmática materna.

- Contracepção

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas que estudos em animais foram realizados demonstrando que o ruxolitinibe pode ser prejudicial para o desenvolvimento do feto. Mulheres com potencial para engravidar sexualmente ativas devem utilizar métodos contraceptivos efetivos (métodos que resultaram em <1% da gravidez em ratas) durante o tratamento com Jakavi®.

Em caso de gravidez, devem ser realizadas avaliações de risco/benefício individuais, com aconselhamento cuidadoso em relação ao risco potencial para o feto com base nos dados mais recentes disponíveis.

-Infertilidade

Estudos em animais, demonstraram que, nenhum efeito foi observado na fertilidade ou no potencial para reprodução em ratos machos e fêmeas. Em um estudo pré e pós-natal em ratos, a fertilidade na primeira ninhada também não foi afetada.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Jakavi® não tem efeito sedativo, ou é insignificante. Entretanto, pacientes que apresentaram tonturas durante o tratamento não devem conduzir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção: Contém lactose.

Atenção: contém 285,8 mg de lactose por comprimido. (Jakavi® 20 mg)

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interação foram realizados somente em adultos.

O ruxolitinibe é eliminado através do metabolismo catalisado pela CYP3A4 e CYP2C9. Assim, medicamentos que inibem essas enzimas podem originar uma maior exposição ao ruxolitinibe.

Agentes que podem alterar a concentração plasmática de ruxolitinibe

- Inibidores potentes da CYP3A4 (tais como boceprevir, telaprevir, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol, mas não limitado a esses)**:** em indivíduos sadios recebendo cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, com 200 mg duas vezes ao dia por quatro dias, a AUC de ruxolitinibe aumentou em 91% e a meia-vida foi prolongada de 3,7 para 6,0 horas.
Ao administrar Jakavi® com inibidores potentes da CYP3A4, a dose diária total de Jakavi® deve ser reduzida em aproximadamente 50%, exceto em pacientes com DECH. O efeito de inibidores potentes da CYP3A4 em pacientes com DECH não teve um impacto significativo em qualquer parâmetro no modelo farmacocinético da população.
Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a citopenias e a dose titulada com base na segurança e na eficácia (vide “Posologia e modo de usar”).

- Inibidores leves ou moderados da CYP3A4 (tais como ciprofloxacina, eritromicina, atazanavir, diltiazem, cimetidina, mas não limitado a esses)**:** em indivíduos sadios recebendo eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, a 500 mg duas vezes ao dia por quatro dias, houve um aumento de 27% na AUC de ruxolitinibe.
Não é recomendado nenhum ajuste de dose quando Jakavi® é coadministrado com inibidores leves ou moderados da CYP3A4 (ex.: eritromicina). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a citopenias ao iniciar uma terapia com um inibidor moderado da CYP3A4.

- **Inibidores duplos moderados da CYP2C9 e CYP3A4** (e.x. fluconazol)**:** em indivíduos sadios recebendo fluconazol, um inibidor duplo de CYP2C9 e CYP3A4, em uma única dose de 400 mg seguida de uma dose de 200 mg uma vez ao dia por sete dias, houve um aumento de 232% na AUC de ruxolitinibe. Uma redução da dose de 50% deve ser considerada quando utilizar medicamentos que são inibidores duplos das enzimas CYP2C9 e CYP3A4. O uso concomitante de Jakavi® com doses de fluconazol superiores a 200 mg por dia deve ser evitado.

- Indutores da CYP3A4 (tais como carbamazepina, fenobarbital e outros antiepilépticos, fenitoína, rifampicina, erva de São João (*Hypericum perforatum*), mas não limitado a esses)**:** após início de um indutor da CYP3A4, nenhum ajuste de dose é recomendado. Aumentos graduais na dose de Jakavi® podem ser

considerados se a eficácia da terapia diminuir durante o tratamento com um indutor da CYP3A4.
Em indivíduos sadios recebendo rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a 600 mg uma vez ao dia por 10 dias, a AUC de ruxolitinibe após uma única dose diminuiu em 71% e a meia-vida diminuiu de 3,3 para 1,7 horas. A quantidade relativa de metabólitos ativos aumentou em relação ao composto original.

- Glicoproteína p e outros transportadores: Jakavi® pode inibir a glicoproteína-p e a proteína BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) no intestino. Isto pode resultar em um aumento da exposição sistêmica de substratos destes transportadores, tais como dabigatrano etexilato, ciclosporina, rosuvastatina e, potencialmente, digoxina. Recomenda-se monitoramento terapêutico do fármaco (*Therapeutic drug monitoring – TDM*) ou monitoramento clínico da substância afetada.

É possível que a potencial inibição da gp-p e da BCRP no intestino possa ser minimizada se o intervalo de tempo entre administrações for o mais longo possível.

Interações estudadas com outros medicamentos

- Substratos da CYP3A4:

Um estudo em indivíduos sadios indicou que Jakavi® não apresentou significativa interação farmacocinética com midazolam (substrato da CYP3A4).

- Contraceptivos orais:

Um estudo com indivíduos sadios indicou que Jakavi® não afeta a farmacocinética de contraceptivos orais contendo etinilestradiol e levonorgestrel. Desta forma, não se pode prever que a eficácia contraceptiva desta combinação será comprometida pela coadministração de ruxolitinibe.

Fatores de crescimento hematopoiético e terapias citorredutoras

O uso concomitante de terapias citorredutoras ou fatores de crescimento hematopoiético com Jakavi® não foi estudado. A segurança e eficácia destas coadministrações são desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Jakavi® é fornecido em comprimidos.

Comprimido de 5 mg: comprimido redondo, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L5” gravado na outra face.
Comprimido de 10 mg: comprimido redondo, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L10” gravado na outra face.
Comprimido de 15 mg: comprimido oval, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L15” gravado na outra face.
Comprimido de 20 mg: comprimido alongado, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L20” gravado na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Jakavi® é administrado oralmente e pode ser administrado com ou sem alimento.

Instruções de monitoramento
- Contagens de células sanguíneas (hemograma completo): uma contagem de células sanguíneas deve ser realizada antes do início da terapia com Jakavi®.
Os hemogramas completos devem ser monitorados a cada 2 a 4 semanas até que as doses se estabilizem e, então, conforme for clinicamente indicado (vide "Advertências e precauções").

Dose inicial
Instrução de administração
Se uma dose for perdida, o paciente não deve tomar uma dose adicional, mas deve tomar a próxima dose habitual prescrita.
O tratamento de mielofibrose e policitemia vera pode ser mantido desde que a relação risco benefício permaneça positiva.
Na doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), a redução gradual de Jakavi® pode ser considerada em pacientes com uma resposta e após a descontinuação dos corticosteroides. Recomenda-se uma redução da dose de 50% de Jakavi® a cada dois meses. Se os sinais ou sintomas de DECH reaparecerem durante ou após a redução do tratamento com Jakavi®, deve-se considerar o reescalonamento do tratamento.

Para pacientes com mielofibrose (MF):
A dose inicial recomendada de Jakavi para mielofibrose (MF) é baseada na contagem de plaquetas (vide tabela 5):

Tabela 5 - Doses iniciais para mielofibrose

Contagem de plaquetas	Dose inicial
Superior a 200.000/mm^3	20 mg por via oral duas vezes ao dia
100.000 a 200.000/mm^3	15 mg por via oral duas vezes ao dia
50.000 e inferior a 100.000/mm^3	10 mg por via oral duas vezes ao dia

Para pacientes com policitemia vera (PV):
A dose inicial recomendada de Jakavi em Policitemia vera é de 10 mg (1 comprimido de 10 mg ou 2 comprimidos de 5 mg) administrados por via oral duas vezes por dia, dependendo da sua contagem de células sanguíneas.

Para pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro (DECH):
A dose inicial recomendada de Jakavi® em doença do enxerto contra hospedeiro é de 10 mg (1 comprimido de 10 mg ou 2 comprimidos de 5 mg) administrados por via oral duas vezes por dia.

Modificações de dose

Para pacientes com MF:
As doses podem ser tituladas com base na eficácia e segurança. Caso a eficácia seja considerada insuficiente e as contagens de células sanguíneas estiverem adequadas, as doses podem ser aumentadas em um máximo de duas doses diárias de 5 mg, até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia.
A dose inicial não deve ser aumentada nas primeiras quatro semanas de tratamento e, posteriormente, não mais frequentemente do que em intervalos de 2 semanas.
O tratamento deve ser interrompido para contagens de plaquetas inferiores a 50.000/mm3 ou contagens de neutrófilos absolutos inferiores a 500/mm^3.
Após a recuperação das contagens sanguíneas acima destes níveis, a dosagem pode ser reiniciada a 5 mg duas vezes por dia e aumentada gradualmente com base numa monitorização cuidadosa das contagens de células sanguíneas.

As reduções de dose devem ser consideradas se a contagem plaquetária diminuir abaixo de 100.000/mm^3 com o objetivo de evitar interrupções na dose para trombocitopenia.

Para pacientes com PV:
As doses podem ser tituladas com base na eficácia e segurança. Se a eficácia é considerada insuficiente e as contagens de células sanguíneas são adequadas, as doses podem ser aumentadas num máximo de 5 mg duas vezes ao dia, até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia.
A dose inicial não deve ser aumentada nas primeiras quatro semanas de tratamento e, posteriormente, não mais frequentemente do que em intervalos de 2 semanas.
O tratamento deve ser interrompido para contagens de plaquetas inferiores a 50.000/mm^3 ou contagens de neutrófilos absolutos inferiores a 500/mm^3.
O tratamento também deve ser interrompido quando a hemoglobina estiver abaixo de 8 g/dL.
Após a recuperação das contagens sanguíneas acima destes níveis, a dosagem pode ser reiniciada a 5 mg duas vezes por dia e aumentada gradualmente com base numa monitorização cuidadosa das contagens de células sanguíneas.

A redução da dose deve ser considerada se a contagem das plaquetas diminuírem durante o tratamento, conforme destacado na tabela 6, com o objetivo de evitar interrupções de dose para trombocitopenia:

Tabela 6 – Recomendação de dosagem para trombocitopenia

	Dose no momento do declínio de plaquetas				
	25 mg duas vezes ao dia	20 mg duas vezes ao dia	15 mg duas vezes ao dia	10 mg duas vezes ao dia	5 mg duas vezes ao dia
Contagem de plaquetas	Nova dose				
100.000 a <125.000/mm^3	20 mg duas vezes ao dia	15 mg duas vezes ao dia	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração
75.000 a <100.000/mm^3	10 mg duas vezes ao dia	10 mg duas vezes ao dia	10 mg duas vezes ao dia	Sem alteração	Sem alteração
50,000 to <75,000/mm^3	5 mg duas vezes ao dia	5 mg duas vezes ao dia	5 mg duas vezes ao dia	5 mg duas vezes ao dia	Sem alteração
Inferior a 50.000/mm^3	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender

Na policitemia vera, a redução da dose também deve ser considerada se a hemoglobina diminuir abaixo de 12 g/dL e é recomendada se a hemoglobina diminuir abaixo de 10 g/dL.

Para pacientes com DECH:
Podem ser necessárias reduções de dose e interrupções temporárias do tratamento em pacientes com DECH com trombocitopenia, neutropenia ou bilirrubina total elevada após terapia de suporte padrão incluindo fatores de crescimento, terapias anti-infecciosas e transfusões. Recomenda-se etapa de redução de um nível de dose (10 mg duas vezes por dia para 5 mg duas vezes por dia ou 5 mg duas vezes por dia para 5 mg uma vez por dia). Em pacientes que são incapazes de tolerar Jakavi® com uma dose de 5 mg uma vez ao dia, o tratamento deve ser interrompido. As recomendações detalhadas de dosagem são fornecidas na Tabela 7.

Tabela 7 - Recomendações de dosagem para pacientes com trombocitopenia, neutropenia ou bilirrubina total elevada em pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro

Parâmetros Laboratoriais	Recomendação de dosagem
Contagem de plaquetas <20.000/mm^3	Reduzir Jakavi® em um nível de dose. Se a contagem de plaquetas for ≥20.000/mm^3 dentro de sete dias, a dose pode ser aumentada para o nível de dose inicial, caso contrário, manter a dose reduzida.
Contagem de plaquetas <15.000/mm^3	Suspender Jakavi® até a contagem de plaquetas ≥20.000 / mm^3 e, em seguida, reiniciar com um nível de dose inferior.
Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) ≥500/mm^3 to <750/mm^3	Reduzir Jakavi® em um nível de dose. Reiniciar no nível de dose inicial se CAN> 1.000 / mm^3.
Contagem absoluta de neutrófilos <500/mm^3	Suspender Jakavi® até CAN> 500 / mm^3 e reiniciar com um nível de dose mais baixo. Se CAN> 1.000 / mm^3, a dosagem pode ser retomada no nível de dose inicial.
Elevação da bilirrubina total, sem DECH hepático	3,0 a 5,0 x LSN: Continuar Jakavi® com um nível de dose inferior até ≤3,0 x LSN.
	> 5,0 a 10,0 x LSN: Suspender Jakavi® por até 14 dias até bilirrubina total ≤3,0 x LSN. Se bilirrubina total ≤3,0 x LSN, a dosagem pode ser retomada com a dose atual. Se não for ≤3,0 x LSN após 14 dias, reiniciar com um nível de dose inferior.
	> 10,0 x LSN: Suspender Jakavi® até bilirrubina total ≤3,0 x LSN e, em seguida, reiniciar com um nível de dose inferior.
Elevação da bilirrubina total, DECH hepático	> 3,0 x LSN: Continuar Jakavi® com um nível de dose inferior até bilirrubina total ≤3,0 x LSN.

Ajuste da dose em caso de uso concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 ou fluconazol – pacientes com MF, PV e DECH:

Quando Jakavi® é administrado com inibidores potentes da CYP3A4 em pacientes com MF e PV ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (e.x. fluconazol) em pacientes com MF, PV e DECH, a dose diária total de Jakavi® deve ser reduzida em aproximadamente 50% tanto pela redução na dose de duas vezes ao dia, ou reduzindo a frequência da dose para uma dose diária única correspondente quando a dosagem diária de duas vezes ao dia não for possível. O uso concomitante de Jakavi® e fluconazol em doses superiores a 200 mg por dia devem ser evitados (veja “Interações Medicamentosas”).
O monitoramento mais frequente dos parâmetros hematológicos e sinais e sintomas clínicos relacionados a reações adversas ao medicamento (RAMs) ao Jakavi® é recomendado com o início de um potente inibidor da CYP3A4 ou um inibidor duplo moderado das enzimas CYP2C9 e CYP3A4.
Se a contagem de plaquetas diminuir para menos de 100.000 / mm^3, o uso concomitante deve ser evitado durante o tratamento com Jakavi®.

Populações especiais
- Insuficiência renal – pacientes com MF
Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina (Clcr) menor que 30 mL/min), a dose inicial recomendada baseada nas contagens de plaquetas para pacientes com mielofibrose (MF) deve ser

reduzida em aproximadamente 50% a ser administrada duas vezes ao dia.
Há dados limitados para determinar as melhores opções de dosagem para pacientes com doença renal em estágio final (ESRD) em diálise. Os dados disponíveis nesta população sugerem que pacientes com MF em diálise devem iniciar com uma dose única de 15 ou 20 mg baseada nas contagens de plaquetas com doses únicas subsequentes somente depois de cada sessão de diálise e com o monitoramento cuidadoso da segurança e da eficácia.

- Insuficiência renal – pacientes com PV e DECH
A dose inicial recomendada para pacientes com policitemia vera (PV) e doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) com insuficiência renal grave é de 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes diagnosticados com insuficiência renal grave (clearance de creatinina (Clcr) menor que 30 mL/min) recebendo Jakavi® devem ser cuidadosamente monitorados e podem precisar ter suas doses reduzidas para evitar RAMs. Há dados limitados para determinar as melhores opções de dosagem para pacientes com doença renal em estágio final (ESRD) em diálise. A dose inicial recomendada para pacientes com PV e DECH com ESRD em hemodiálise é uma dose única de 10 mg (ou duas doses de 5 mg a cada 12 horas), a ser administrada pós-diálise e apenas no dia de hemodiálise. Estas recomendações de dose baseiam-se em simulações e qualquer modificação de dose em pacientes com ESRD deve ser seguida com uma monitoração cuidadosa da segurança e eficácia. Não existem dados disponíveis para pacientes submetidos à diálise peritoneal ou hemofiltração venovenosa contínua.

- Insuficiência hepática – pacientes com MF, PV e DECH
Em pacientes com MF com qualquer comprometimento hepático, a dose inicial recomendada baseada na contagem de plaquetas deve ser reduzida em aproximadamente 50% a ser administrada duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada para pacientes com PV é de 5 mg duas vezes ao dia. As doses subsequentes devem ser ajustadas com base em um monitoramento cuidadoso da segurança e da eficácia. Os pacientes diagnosticados com insuficiência hepática, enquanto receberem Jakavi®, devem ser cuidadosamente monitorados e podem precisar diminuir a dose para evitar RAMs. Devem ser realizados hemogramas completos, incluindo a contagem diferencial de leucócitos, monitorados pelo menos a cada uma a duas semanas durante as primeiras 6 semanas após o início do tratamento com Jakavi®, e conforme indicado clinicamente após a sua função hepática e as contagens sanguíneas se estabilizarem. A dose de Jakavi® pode ser titulada para reduzir o risco de citopenia.
Em pacientes com DECH com qualquer comprometimento hepático, incluindo DECH hepático, nenhuma modificação da dose inicial é recomendada (vide “Características Farmacológicas”).
Em pacientes com DECH com envolvimento hepático e aumento da bilirrubina total para > 3 x LSN, as contagens sanguíneas devem ser monitoradas com mais frequência para toxicidade e uma redução de um nível de dose pode ser considerada.

- Pacientes pediátricos – pacientes com MF, PV e DECH
A segurança e a eficácia de Jakavi® em pacientes pediátricos com MF e PV não foram estabelecidas.
Em pacientes pediátricos (12 anos de idade ou mais) com DECH, a segurança e eficácia de Jakavi® são suportadas por evidências do estudo de fase 2 REACH1 e dos estudos randomizados de fase 3 REACH2 e REACH3. A dose de Jakavi® em pacientes pediátricos com DECH com 12 anos ou mais é a mesma que em adultos. A segurança e eficácia de Jakavi® não foram estabelecidas em pacientes com menos de 12 anos de idade.

- Pacientes geriátricos – pacientes com MF, PV e DECH
Não é recomendado nenhum ajuste adicional na dose para pacientes idosos.

- Descontinuação do tratamento
O tratamento deve ser mantido enquanto a relação benefício-risco se mantiver positiva. Contudo, o tratamento deve ser interrompido após 6 meses do início do tratamento na ausência de redução do tamanho do baço ou melhoria dos sintomas.
Recomenda-se que, em pacientes que tenham demonstrado algum grau de melhoria clínica, a terapia com Jakavi® seja interrompida caso seja observado um aumento no comprimento do baço de 40% em relação ao tamanho inicial (aproximadamente equivalente a um aumento de 25% no volume do baço) e já não ocorra uma melhoria tangível nos sintomas relacionados à doença.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Mielofibrose:

A segurança de Jakavi® em pacientes com MF foi avaliada utilizando dados de acompanhamento a longo prazo de dois estudos fase 3 COMFORT-I e COMFORT-II incluindo dados de pacientes inicialmente randomizados para Jakavi® (n = 301) e os pacientes que receberam Jakavi® após cruzamento ao longo dos tratamentos controle (n = 156). A exposição mediana na qual as categorias de frequência de RAMs para pacientes com MF se baseiam foi de 30,5 meses (intervalo de 0,3 a 68,1 meses).

As RAMs relatadas com mais frequência foram trombocitopenia (80,5%) e anemia (83,8%).
RAMs hematológicas (qualquer grau de CTCAE - Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos) incluíram anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) e neutropenia (20,8%).
Anemia, trombocitopenia e neutropenia são efeitos relacionados à dose.

As RAMs não hematológicas mais frequentes foram hematoma (33,3%), tontura (21,9%) e infecções do trato urinário (21,4%).

As anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes identificadas como RAMs foram aumento da ALT (40,7%), aumento do AST (31,5%) e hipertrigliceridemia (25,2%). No entanto, nenhum CTCAE grau 3 ou 4 para hipertrigliceridemia e aumento de AST ou grau 4 de ALT foram observados.

Descontinuação do tratamento devido a EAs, independentemente da causa, foi observada em 30,0% dos pacientes tratados com Jakavi®.

Policitemia vera

A segurança de Jakavi® em pacientes com PV foi avaliada utilizando dados de acompanhamento a longo prazo de dois estudos fase 3 RESPONSE e RESPONSE-2 incluindo dados de pacientes inicialmente randomizados para Jakavi® (n = 184) e os pacientes que receberam Jakavi® após cruzamento ao longo dos tratamentos controle (n = 156). A exposição mediana na qual as categorias de frequência de RAMs para pacientes com MF se baseiam foi de 41,7 meses (intervalo de 0,03 a 59,7 meses).

As RAMs relatadas com mais frequência foram anemia (61,8%) e ALT aumentada (45,3%). As RAMs hematológicas (qualquer grau de CTCAE), incluiu anemia (61,8%), trombocitopenia (25,0%) e neutropenia (5,3%). A anemia ou trombocitopenia de Grau 3 e 4 foram relatadas em 2,9% e 2,6% dos pacientes, respectivamente.
As RAMs não hematológicas mais frequentes foram ganho de peso (20,3%), tonturas (19,4%) e cefaleia (17,9%).
As alterações laboratoriais não hematológicas mais frequentes (qualquer grau de CTCAE) identificada como RAMs foram aumento de ALT (45,3%) e aumento de AST (42,6%) e hipercolesterolemia (34,7%). A maioria foi com Grau 1a 2, com um CTCAE Grau 4 do aumento de AST.

Descontinuação do tratamento devido a EAs, independentemente da causa, foi observada em 19,4% dos pacientes tratados com Jakavi®.

DECH aguda

A segurança de Jakavi® em pacientes com DECH aguda foi avaliada no estudo de fase 2 REACH 1, incluindo dados de 71 pacientes tratados com Jakavi® e no estudo de Fase 3 REACH2, incluindo dados de 154 pacientes tratados com Jakavi®.

REACH 1
A exposição mediana na qual as categorias de frequência de RAMs se basearam foi de 6,6 semanas (intervalo de 0,6 a 115,9 semanas). As RAMs gerais mais frequentemente relatadas foram anemia (87,1%),

trombocitopenia (84,1%) e neutropenia (65,2%).
As anormalidades laboratoriais hematológicas identificadas como RAMs incluíram anemia (87,1%), trombocitopenia (84,1%) e neutropenia (65,2%). Anemia de Grau 3 foi relatada em 51,6% dos pacientes (Grau 4 não aplicável de acordo com CTCAE v4.03). Trombocitopenia de Grau 3 e 4 foram relatadas em 24,0% e 49,2% dos pacientes, respectivamente.
As RAMs não hematológicas mais frequentes foram náuseas (32,4%), sepse (22,5%) e hipertensão (22,5%).
As anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes identificadas como RAMs foram ALT aumentada (50,7%), AST aumentada (50,7%). A maioria era de Grau 1 e 2.

A descontinuação devido a EAs, independentemente da causalidade, foi observada em 32,4% dos pacientes.

REACH2
A exposição mediana na qual as categorias de frequência de RAM se basearam foi de 8,9 semanas (intervalo de 0,3 a 66,1 semanas).
As RAMs gerais mais frequentemente relatadas foram trombocitopenia (85,2%), anemia (75,0%) e neutropenia (65,1%).
As anormalidades laboratoriais hematológicas identificadas como RAMs incluíram trombocitopenia (85,2%), anemia (75,0%) e neutropenia (65,1%). Anemia de Grau 3 foi relatada em 47,7% dos pacientes (Grau 4 não aplicável de acordo com CTCAE v4.03). Trombocitopenia de Grau 3 e 4 foi relatada em 31,3% e 47,7% dos pacientes, respectivamente.
As RAMs não hematológicas mais frequentes foram infecção por citomegalovírus (CMV) (32,3%), sepse (25,4%) e ITU (17,9%).
As anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes identificadas como RAMs foram o aumento da ALT (54,9%), o aumento da AST (52,3%) e a hipercolesterolemia (49,2%). A maioria era de Grau 1 e 2.

A descontinuação do tratamento devido a EAs, independentemente da causa, foi observada em 29,4% dos pacientes tratados com Jakavi®.

DECH crônica
A segurança de Jakavi® em pacientes com DECH crônica foi avaliada no estudo REACH3 de fase 3, incluindo dados de pacientes inicialmente randomizados para Jakavi® (n = 165) e pacientes que receberam Jakavi® após a transição do melhor tratamento disponível (MTD) [n = 61]. A exposição mediana na qual as categorias de frequência de RAM se basearam foi de 41,4 semanas (intervalo de 0,7 a 127,3 semanas).

As RAMs gerais mais frequentemente relatadas foram anemia (68,6%), hipercolesterolemia (52,3%) e AST aumentada (52,2%).

As anormalidades laboratoriais hematológicas identificadas como RAMs incluíram anemia (68,6%), trombocitopenia (34,4%) e neutropenia (36,2%). Anemia de Grau 3 foi relatada em 14,8% dos pacientes (grau 4 não aplicável de acordo com CTCAE v4.03). Neutropenia de Grau 3 e 4 foi relatada em 9,5% e 6,7% dos pacientes, respectivamente.

As RAMs não hematológicas mais frequentes foram hipertensão (15,0%), cefaleia (10,2%) e ITU (9,3%)

As anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes identificadas como RAMs foram hipercolesterolemia (52,3%), aumento da AST (52,2%) e aumento da ALT (43,1%). A maioria era de Grau 1 e 2.

A descontinuação do tratamento devido a EAs, independentemente da causa, foi observada em 18,1% dos pacientes tratados com Jakavi®.

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos
As RAMs a partir de estudos clínicos em MF e PV são listadas na Tabela 8. As RAMs a partir de estudos clínicos em DECH aguda e crônica estão listadas na Tabela 9 e as RAMs do estudo suporte na Tabela 10. Todas as RAMs estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgão (SOC) do MedDRA. Dentro de cada

classe de sistema de órgão, as RAMs são classificadas pela frequência, com as reações adversas a medicamentos mais frequentes aparecendo primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada RAM baseia-se na convenção a seguir (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).
No programa de estudos clínicos a gravidade das RAMs foi avaliada com base nos CTCAE que definem como Grau 1 = leve, Grau 2 = moderada, Grau 3 = Grave e Grau 4 = ameaça à vida ou incapacitante, Grau 5 = morte.

Tabela 8 RAMs relatadas nos estudos de fase 3 em MF e PV

RAMs e Grau CTCAE[3]	Categoria de frequência para pacientes MF	Categoria de frequência para pacientes PV
	Dados de acompanhamento a longo prazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT II	**Dados de acompanhamento a longo prazo Semana 256: RESPONSE-I Semana 256: RESPONSE II**
Infecções e infestações		
Infecções do trato urinário	Muito comum	Muito comum
Herpes zoster	Muito comum	Muito comum
Pneumonia	Muito comum	Comum
Tuberculose	Incomum	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Anemia[1]		
CTCAE[1] Grau 4 (< 6,5 g/dL)	Muito comum	Incomum
CTCAE Grau 3 (< 8,0 a 6,5 g/dL)	Muito comum	Comum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Trombocitopenia[1]		
CTCAE Grau 4 (< 25.000/mm^3)	Comum	Incomum
CTCAE Grau 3 (50.000 a 25.000/mm^3)	Muito comum	Comum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Neutropenia[1]		
CTCAE Grau 4 (< 500/mm^3)	Comum	Incomum
CTCAE Grau 3 (< 1.000 a 500/mm^3)	Comum	Incomum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Comum
Pancitopenia[2]	Comum	Comum
Sangramento (qualquer sangramento incluindo intracraniano e sangramento gastrointestinal, hematoma e outros sangramentos)	Muito comum	Muito comum
Sangramento intracraniano	Comum	-
Sangramento gastrointestinal	Comum	-
Outros sangramentos (incluindo epistaxe, sangramento pós-intervencional e hematúria)	Comum	Muito comum
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Hipercolesterolemia[1] Qualquer grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Hipertrigliceridemia[1] CTCAE Grau 1	Muito comum	Muito comum

Ganho de peso	Muito comum	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Tontura	Muito comum	Muito comum
Cefaleia	Muito comum	Muito comum
Distúrbios gastrintestinais		
Constipação	Muito comum	Muito comum
Flatulência	Comum	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Hematomas	Muito comum	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares		
ALT aumentada[1]		
CTCAE Grau 3 (> 5 x a 20 x LSN)	Comum	Comum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
AST aumentada[1]		
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Distúrbios vasculares		
Hipertensão[1]	Muito comum	Muito comum

[1]A frequência é baseada em anormalidades laboratoriais novas ou agravadas em comparação com os valores basais.

[2] A pancitopenia é definida através do nível de hemoglobina <100 g/L, contagem de plaquetas <100 x 10^9/L, e contagem de neutrófilos <1,5 x 10^9/L (ou contagem baixa de leucócitos grau 2 se houver falta de neutrófilos), simultaneamente na mesma avaliação laboratorial.

[3] CTCAE Versão 3.0.

Após descontinuação, os pacientes com MF podem apresentar um retorno dos sintomas de mielofibrose, tais como fadiga, dor óssea, febre, prurido, sudorese noturna, esplenomegalia sintomática e perda de peso. Em estudos clínicos de MF, a pontuação total de sintomas para mielofibrose retornaram gradualmente para os valores do basal em até 7 dias após a descontinuação da dose.

Tabela 9 RAMs relatadas nos estudos pivotais em DECH

	DECH Aguda (REACH1) (N=71)			**DECH Crônica (REACH3) (N=226)**		
RAM	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)
Infecções e infestações						
Infecções por citomegalovírus (CMV)	Muito comum	19,7	8,5 / 0	-	-	- / -
Sepse	Muito comum	22,5	4,2 / 16,9[4]	-	-	- / -
Infecções do trato urinário	Muito comum	14,1	8,5 / 0	Comum	9,3	1,3 / 0

	DECH Aguda (REACH1) (N=71)			DECH Crônica (REACH3) (N=226)		
RAM	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)
Infecções por vírus BK	-	-	- / -	Comum	4,9	0,4 / 0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Trombocitopenia[1]	Muito comum	84,1	24,0 / 49,2	Muito comum	34,4	5,9 / 10,7
Anemia[1]	Muito comum	87,1	51,6 / NA	Muito comum	68,6	14,8 / NA
Neutropenia[1]	Muito comum	65,2	29,2 / 15,9	Muito comum	36,2	9,5 / 6,7
Pancitopenia[1,2]	Muito comum	23,9	NA[5]	-	-	- / -
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Hipercolesterolemia[1]	Comum	1,4	0 / 1,4	Muito comum	52,3	5,5 / 0,5
Ganho de peso	-	-	-	Comum	3,5	0 / 0
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia	Muito comum	21,1	4,2 / 0	Muito comum	10,2	1,3 / 0
Distúrbios vasculares						
Hipertensão	Muito comum	22,5	14,1 / 0	Muito comum	15,0	5,3 / 0
Distúrbios gastrointestinais						
Lipase aumentada[1]	-	-	-	Muito comum	35,9	9,5 / 0,4
Amilase aumentada[1]	-	-	-	Muito comum	32,4	4,2 / 2,7
Náusea	Muito comum	32,4	5,6 / 0	-	-	- / -
Constipação	-	-	-	Comum	6,6	0 / 0
Distúrbios hepatobiliares						

	DECH Aguda (REACH1) (N=71)			DECH Crônica (REACH3) (N=226)		
RAM	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)
ALT aumentada[1]	Muito comum	50,7	9,8 / 0	Muito comum	43,1	4,7 / 0,9
AST aumentada[1]	Muito comum	50,7	5,8 / 0	Muito comum	52,2	3,1 / 0,9
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Aumento da CPK no sangue[1]	-	-	-	Muito comum	31,1	1,0 / 1,4
Distúrbios renais e urinários						
Aumento da creatinina no sangue[1]	-	-	-	Muito comum	38,4	1,3 / 0

[1] *A frequência é baseada em anormalidades laboratoriais novas ou agravadas em comparação com os valores basais.*

[2] *A pancitopenia é definida através do nível de hemoglobina <100 g/L, contagem de plaquetas <100 x 10^9/L e contagem de neutrófilos <1,5 x 10^9/L (ou contagem baixa de leucócitos grau 2 se houver falta de neutrófilos), simultaneamente na mesma avaliação laboratorial. Nenhum grau CTCAE definido.*

[3] *CTCAE Versão 4.03.*

[4] *Eventos de Grau 4 incluem n=4 (5,6%) de casos fatais*

[5] *Não aplicável pelo CTCAE Versão 4.03*

Tabela 10 RAMs relatadas no estudo de fase 3 suporte em DECH Aguda (REACH2)

	DECH Aguda (REACH2) (N=201)		
RAM	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)
Infecções e infestações			
Infecções por citomegalovírus (CMV)	Muito comum	32,3	10,9 / 0,5
Sepse	Muito comum	25,4	4,0 / 17,9[4]
Infecções do trato urinário	Muito comum	17,9	6,0 / 0,5
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Trombocitopenia[1]	Muito comum	85,2	31,3 / 47,7
Anemia[1]	Muito comum	75,0	47,7 / NA
Neutropenia[1]	Muito comum	65,1	17,9 / 20,6
Pancitopenia[1,2]	Muito comum	32,8	NA

	DECH Aguda (REACH2) (N=201)		
RAM	Categoria de frequência	Todos os graus (%)	CTCAE[3] Grau 3/4 (%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Hipercolesterolemia[1]	Muito comum	49,2	3,3 / 5,9
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	Comum	8,5	0,5 / 0
Distúrbios vasculares			
Hipertensão	Muito comum	13,4	5,5 / 0
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito comum	16,4	0,5 / 0
Distúrbios hepatobiliares			
ALT aumentada[1]	Muito comum	54,9	17,6 / 1,5
AST aumentada[1]	Muito comum	52,3	7,8 / 0

[1] *A frequência é baseada em anormalidades laboratoriais novas ou agravadas em comparação com os valores basais.*

[2] *A pancitopenia é definida através do nível de hemoglobina <100 g/L, contagem de plaquetas <100 x 10^9/L e contagem de neutrófilos <1,5 x 10^9/L (ou contagem baixa de leucócitos grau 2 se houver falta de neutrófilos), simultaneamente na mesma avaliação laboratorial. Nenhum grau CTCAE definido.*

[3] *CTCAE Versão 4.03.*

[4] *Sepse de Grau 4 inclui 16 (8%) eventos de Grau 4 e 20 (10%) eventos de Grau 5.*

RAMs a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)
A tuberculose como RAM tem sido observada na pós-comercialização de Jakavi® em pacientes com PV através de relatos de casos espontâneos e da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência, que é portanto, caracterizada como desconhecida.

Descrição de algumas reações adversas ao medicamento
Anemia
Em estudos clínicos de MF de fase 3, o tempo mediano até o início da primeira anemia de Grau CTCAE 2 ou maior foi de 1,5 meses. Um paciente (0,3%) descontinuou o tratamento em decorrência da anemia.
Em pacientes recebendo Jakavi®, reduções médias na hemoglobina atingiram um nadir de aproximadamente 15 a 20 g/L abaixo do basal após 8 a 12 semanas de terapia e, então, gradualmente se recuperaram até atingir um novo estado de equilíbrio que foi aproximadamente 10 g/L abaixo do basal. Este padrão foi observado em pacientes independente de terem recebido transfusão durante a terapia.
No estudo randomizado, controlado por placebo (COMFORT-I), 59,4% dos pacientes tratados com Jakavi® e 37,1% dos pacientes que receberam placebo receberam transfusões de hemácias durante o tratamento randomizado. No estudo COMFORT-II, a taxa de transfusões de concentrados de hemácias foi de 51,4% no braço de Jakavi® e 38,4% no braço de melhor terapia disponível (BAT).
Durante o período randomizado nos estudos RESPONSE e RESPONSE-2, a anemia foi menos frequente em pacientes PV (40,8%) versus 82,4% em pacientes MF. A frequência de CTCAE Grau 3 e 4 foi 1,1% nos pacientes

PV, enquanto em pacientes MF, a frequência foi 42,5%.
Nos estudos de DECH aguda, anemia CTCAE Grau 3 foi relatada em 51,6% (REACH 1) e 47,7%(REACH2) de pacientes. Nos estudos de DECH crônica de fase 3, anemia CTCAE Grau 3 foi relatada em 47,7% e 14,8%.
de pacientes, respectivamente.

Trombocitopenia
Em estudos clínicos de MF de fase 3, em pacientes que desenvolveram trombocitopenia de Grau 3 ou 4, o tempo mediano até o início da trombocitopenia foi de aproximadamente 8 semanas. A trombocitopenia foi, em geral, reversível com a redução da dose ou interrupção da dose. O tempo mediano para a recuperação das contagens de plaqueta acima de 50.000/mm^3 foi de 14 dias. Durante o período randomizado as transfusões de plaquetas foram feitas para 4,5% dos pacientes recebendo Jakavi® e para 5,8% dos pacientes recebendo os regimes de controle. A descontinuação do tratamento em razão da trombocitopenia ocorreu em 0,7% dos pacientes recebendo Jakavi® e 0,9% dos pacientes recebendo os regimes de controle. Pacientes com uma contagem de plaquetas de 100.000/mm^3 a 200.000/mm^3 antes de iniciar com Jakavi® apresentaram uma frequência maior de trombocitopenia de Grau 3 ou 4 quando comparados a pacientes com contagens de plaquetas > 200.000/mm^3 (64,2% versus 35,4%).
Durante o período randomizado nos estudos RESPONSE e RESPONSE-2, a taxa de pacientes que apresentaram trombocitopenia foi mais baixa em pacientes PV (16,8%) comparado a pacientes MF (69,8%). A frequência da trombocitopenia grave (CTCAE Grau 3 e 4) foi mais baixa em pacientes PV (3,3%) do que em pacientes MF (11,6%).
No estudo de DECH aguda (REACH1), trombocitopenia de Grau 3 e 4 foi observada em 24,0% e 49,2% dos pacientes, respectivamente. No estudo de DECH aguda (REACH2), trombocitopenia de Grau 3 e 4 foi observada em 31,3% e 47,7% dos pacientes, respectivamente. No estudo de DECH crônica (REACH 3), trombocitopenia de Grau 3 e 4 foi menor (5,9% e 10,7%) do que na DECH aguda.

Neutropenia
Em estudos clínicos de fase 3, em pacientes que desenvolveram neutropenia de Grau 3 ou 4, o tempo mediano até o início da neutropenia foi de 12 semanas. Durante o período randomizado dos estudos, a interrupção ou reduções da dose em decorrência de neutropenia foram relatadas em 1% dos pacientes e 0,3% dos pacientes descontinuaram o tratamento em decorrência de neutropenia.
Durante o período randomizado nos estudos RESPONSE e RESPONSE-2 em PV, a neutropenia foi observada em 3 pacientes (1,6%) dos quais um paciente desenvolveu neutropenia CTCAE Grau 4.
Durante o acompanhamento a longo prazo, 2 pacientes relataram neutropenia CTCAE grau 4.
No estudo de DECH aguda (REACH1), neutropenia de Grau 3 e 4 foi observada em 29,2% e 15,9% dos pacientes, respectivamente. No estudo de DECH aguda (REACH2), neutropenia de Grau 3 e 4 foi observada em 17,9% e 20,6% dos pacientes, respectivamente. No estudo de DECH crônica (REACH3), neutropenia de Grau 3 e 4 foi menor (9,5% e 6,7%) do que na DECH aguda.

Sangramento
Nos estudos clínicos principais de fase 3 em MF foram comunicados eventos de sangramento (incluindo intracranianos e gastrointestinais, hematomas e outros eventos de sangramento) em 32,6% dos pacientes expostos a Jakavi® e 23,2% dos pacientes expostos aos tratamentos de referência (placebo ou melhor terapêutica disponível). A frequência de eventos de grau 3-4 foi semelhante nos pacientes tratados com Jakavi® ou com tratamentos de referência (4,7% versus 3,1%). A maior parte dos pacientes com eventos de sangramento durante o tratamento notificaram hematomas (65,3%). Os hematomas foram mais frequentemente notificados em pacientes expostos a Jakavi® comparativamente aos tratamentos de referência (21,3% versus 11,6%). Foi notificado sangramento intracraniano em 1% dos pacientes expostos a Jakavi® e em 0,9% dos expostos aos tratamentos de referência. Foi notificado sangramento gastrointestinal em 5,0% dos pacientes expostos a Jakavi® comparativamente com 3,1% dos expostos aos tratamentos de referência. Foram notificados outros eventos de sangramento (incluindo acontecimentos como epistaxe, sangramento pós-intervencional e hematúria) em 13,3% dos pacientes tratados com Jakavi® e em 10,3% dos tratados com tratamentos de referência.
No período randomizado do estudo pivotal em pacientes com PV, foram notificados eventos hemorrágicos (incluindo hemorragia intracraniana e gastrointestinal, hematomas e outros eventos hemorrágicos) em 20% dos pacientes tratados com Jakavi® e 15,3% dos pacientes que receberam a melhor terapêutica disponível. Foram

notificados hematomas com frequências semelhantes no grupo tratado com Jakavi® (10,9%) e grupo tratado com melhor terapia disponível (8,1%). Um paciente tratado com Jakavi® teve uma hemorragia grau 3 (hemorragia pós-procedimento); não foi notificada nenhuma hemorragia grau 4. Outros eventos hemorrágicos (incluindo eventos, tais como epistaxe, hemorragia pós-procedimento, sangramento gengival) foram notificados em 11,8% dos pacientes tratados com Jakavi® e 6,3% tratados com a melhor terapêutica disponível.

Infecções
No período randomizado em estudos clínicos de MF de fase 3, infecção do trato urinário de Grau 3 ou 4 foi relatada para 1,0% dos pacientes e tuberculose em 1,0%. Em estudos clínicos de fase 3 foi notificada sepses em 3,0% dos pacientes. Um acompanhamento prolongado dos pacientes tratados com Jakavi® não revelou tendência para aumento da taxa de sepses ao longo do tempo.
Durante o período randomizado de dois estudos clínicos de fase 3 (RESPONSE e RESPONSE-2) em pacientes com PV, um caso (0,5%) de infecção do trato urinário Grau 3-4 foi observado em paciente com PV.
Durante o acompanhamento a longo prazo, infecções do trato urinário de qualquer grau foram observadas em 21,4% dos pacientes e 11,8% dos pacientes com MF e PV, respectivamente.
No estudo de DECH aguda de fase 3, infecções por citomegalovírus (CMV) de Grau 3 e 4 foram relatadas em 10,9% e 0,5% dos pacientes, respectivamente. A infecção por CMV com envolvimento de órgãos foi observada em muito poucos pacientes; Colite por CMV, enterite por CMV e infecção gastrointestinal por CMV de qualquer grau foram relatadas em quatro, dois e um pacientes, respectivamente.
Eventos de sepse, incluindo choque séptico de qualquer grau, foram relatados em 25,4% dos pacientes.
No estudo de DECH crônica de fase 3, infecções de Grau 3 do trato urinário e infecções por vírus BK foram relatadas em 1,3% e 0,4% dos pacientes, respectivamente.

Herpes Zoster
A taxa de herpes zoster foi semelhante em pacientes PV (4,3%) e em pacientes com MF (4,0%). Foi notificado neuralgia pós-herpética Grau 3 e 4 entre os pacientes com PV.

Durante o acompanhamento a longo prazo, herpes zoster de qualquer grau foi observada em 19,7% dos pacientes e 14,7% dos pacientes com MF e PV, respectivamente.

Aumento da pressão arterial sistólica
Nos estudos clínicos pivotais de fase 3 em MF foi relatado um aumento da pressão arterial sistólica de 20 mmHg ou mais em relação ao valor inicial em 31,5% dos pacientes em pelo menos uma consulta, comparativamente com 19,5% em pacientes do grupo controle. No estudo COMFORT-I (pacientes com MF) o aumento médio em relação ao valor inicial na PA sistólica foi de 0-2 mmHg no grupo de Jakavi® versus um decréscimo de 2-5 mmHg no grupo de placebo. No COMFORT-II os valores médios mostraram pouca diferença entre os pacientes com MF tratados com Jakavi® e os pacientes do grupo controle.

No período randomizado do estudo pivotal em pacientes com PV, a pressão arterial sistólica média aumentou em 0,65 mmHg no grupo de Jakavi® versus uma diminuição de 2 mm HG no grupo BAT.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há antídoto conhecido para superdose de Jakavi®. Doses únicas de até 200 mg foram administradas com tolerabilidade aguda aceitável. Doses repetidas mais altas do que a recomendada estão associadas à mielossupressão elevada, incluindo leucopenia, anemia e trombocitopenia. O tratamento de suporte apropriado deve ser administrado.
Não se espera que a hemodiálise aumente a eliminação do ruxolitinibe.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0068.1121

Produzido por: Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça

Importado e Registrado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/07/2024.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 12.01.21 + PM 20.10.21
VPS11