

JAKAVI®

ruxolitinibe

APRESENTAÇÕES

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

VIA ORAL**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****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**

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

Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com policitemia vera que são intolerantes ou resistentes à hidroxiureia ou à terapia citorrredutora de primeira linha.

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 10⁹/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/mm³ iniciaram Jakavi® 15 mg duas vezes ao dia e pacientes com uma contagem de plaquetas > 200.000/mm³ 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/mm³, e 190 (63,1%) tiveram uma base de contagem de plaquetas >200.000/mm³. 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/mm³, de 10 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 75.000 a ≤ 100.000/mm³, e de 5 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 50.000 a ≤ 75.000/mm³.

COMFORT-I² 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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$ desde o basal no volume do baço, proporção de pacientes que tiveram uma redução $\geq 50\%$ na pontuação total de sintomas desde o basal até a Semana 24, conforme medição do Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose Modificado (FASMM) v2.0 diário, alteração na pontuação total de sintomas desde o basal até a Semana 24, conforme medição do FASMM v2.0 diário modificado e sobrevida global.

COMFORT-II¹ 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 $\geq 35\%$ 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 atingiu redução $\geq 35\%$ no volume do baço medida por RM ou TC desde o basal até a Semana 24. A duração da manutenção de redução $\geq 35\%$ 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/mm³. Setenta e seis por cento dos pacientes apresentaram uma 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 placebo².

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 MTD¹. As análises de eficácia do objetivo primário no COMFORT-I e COMFORT-II são apresentadas na Tabela 1. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi® atingiu redução $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$	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	

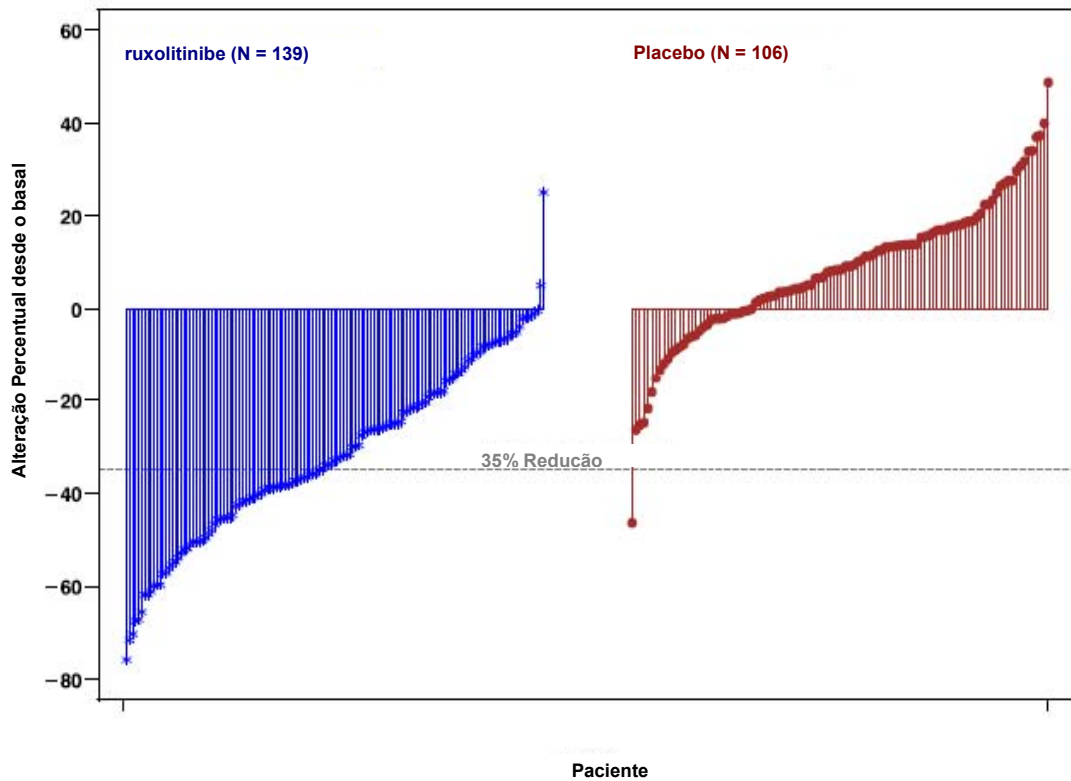
No COMFORT-I, 41,9% dos pacientes no braço de Jakavi[®] atingiram redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o basal em comparação a 0,7% no braço de placebo na Semana 24. Uma proporção semelhante de pacientes no grupo de Jakavi[®] atingiu redução $\geq 50\%$ no comprimento do baço palpável.

No COMFORT-II, 28,5% dos pacientes no braço de Jakavi[®] atingiram redução $\geq 35\%$ 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 atingiu redução $\geq 35\%$ no volume do baço na Semana 24. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi[®], 46 pacientes (31,9%) atingiu redução $\geq 35\%$ 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[®] atingiu redução $\geq 35\%$ desde o basal no volume do baço independente da presença ou ausência da mutação JAK2V617F ou subtipo da doença (MFP, MF-PPV, MF-PTE).

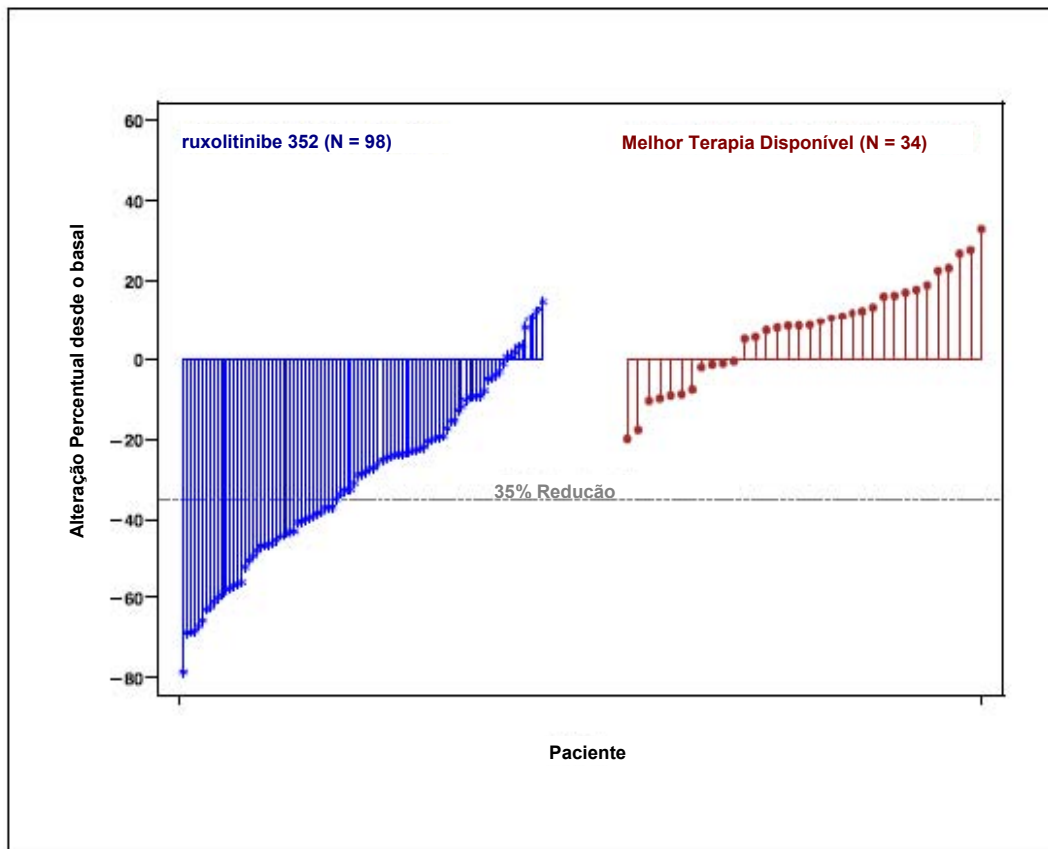
A figura 1 apresenta um gráfico em cascata da alteração percentual desde o basal no volume do baço na Semana 24 no COMFORT-I. Entre os 139 pacientes no braço de Jakavi[®] que apresentaram as duas avaliações do volume do baço no basal e na Semana 24, todos exceto dois pacientes tiveram algum nível de 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 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 $\geq 35\%$ do volume do baço até um aumento de 25% desde o nadir e perda de resposta no COMFORT-I e COMFORT-II é apresentado na Tabela 2. ⁴

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

Estadística	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 $\geq 35\%$ 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 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 Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose Modificado (FASMM) diário v2.0 como um diário eletrônico, o qual os pacientes preenchem diariamente. 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® atingiu melhora $\geq 50\%$ 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. COMFORT-I comparou Jakavi® com placebo por 24 semanas e 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 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 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 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). Houve uma redução no risco de morte consistente com 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 e incluída 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.

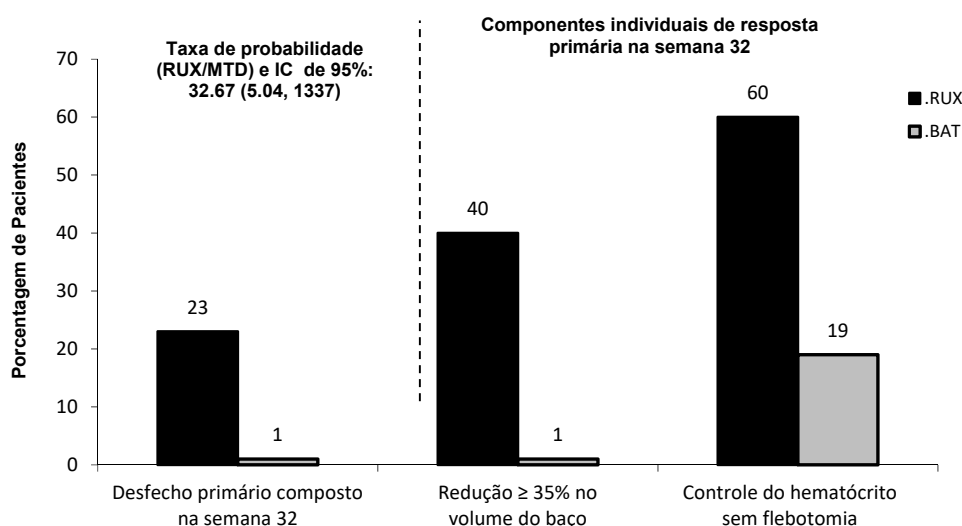
O desfecho primário composto foi a proporção de pacientes que atingiram tanto a ausência de elegibilidade de flebotomia (controle HCT) e $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao basal na semana 32. A

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® alcançou 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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 50\%$ 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. Fora 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 para 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 HCTI) e uma redução $\geq 35\%$ 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. As características demográficas basais e 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 atingindo uma redução de $\geq 50\%$ 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.

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 (2) 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).

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, e que 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 TNF α , 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 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 IC₅₀ 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 IC₅₀ 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 mielossupressores.

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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 saudáveis, 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 saudáveis, 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 saudáveis, 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 interindividual, 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 não foram estabelecidas.

- 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 com comprometimento hepático (vide “Posologia e modo de usar”).

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 a 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/mm³ ou contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³.

Observou-se que pacientes 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 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/mm³) 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 destes pacientes 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 seguintes (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) 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 (ver item 3. Características Farmacológicas).

- Insuficiência hepática

A dose inicial de Jakavi[®] deve ser reduzida em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática. Outras modificações da dose devem ser baseadas na segurança e na eficácia do medicamento (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas - Populações especiais”).

Interações

Caso Jakavi[®] tenha que ser administrado concomitantemente com potentes inibidores da CYP3A4 ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ex. fluconazol), 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 maternas 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®.

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.

Aviso: este medicamento contém LACTOSE.

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%.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à 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 antiepiléticos, 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 saudáveis 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 citorrredutoras

O uso concomitante de terapias citorrredutoras 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 pode ser mantido desde que a relação risco benefício permaneça positiva.

Para pacientes com mielofibrose (MF):

A dose inicial recomendada de Jakavi em Mielofibrose é de 15 mg administrados por via oral duas vezes por dia para pacientes com contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³ e 20 mg duas vezes por dia em pacientes com contagem de plaquetas > 200.000/mm³.

Há informações limitadas para recomendar uma dose inicial para pacientes com contagem de plaquetas entre 50.000/mm³ e 100.000 / mm³. A dose inicial máxima recomendada nestes pacientes é de 5 mg duas vezes por dia e devem ser titulados com cautela.

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.

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 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/mm³.

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/mm³ 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 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/mm³.

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.

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.

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

Quando Jakavi® é administrado com inibidores potentes da CYP3A4 ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (e.x. fluconazol), 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.

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 na contagem 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

A dose inicial recomendada para pacientes com policitemia vera (PV) com insuficiência renal grave é de 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes diagnosticados com insuficiência renal grave 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 PV 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 e PV

Em pacientes 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. 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.

- Pacientes pediátricos – pacientes com MF e PV

A segurança e a eficácia de Jakavi® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- Pacientes geriátricos – pacientes com MF e PV

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

As três anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes foram elevação da ALT (40,7%), elevação 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%). RAMs hematológicas (qualquer grau de CTCAE), incluiu anemia (61,8%) e trombocitopenia (25,0%). A anemia ou trombocitopenia de Grau 3 e 4 foram relatadas em 2,9% e 2,6% dos pacientes, respectivamente.

As três RAMs não hematológicas mais frequentes foram ganho de peso (20,3%), tonturas (19,4%) e cefaleia (17,9%).

As três 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 1 a 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®.

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos

As RAMs a partir de estudos clínicos (Tabela 5) estão relacionadas 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 mais frequentes aparecendo primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada RAM baseia-se na convenção a seguir (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ 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.

Tabela 5 - RAMs notificadas nos estudos de fase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE2)

RAMs e Grau CTCAE ⁴	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 ¹	Muito comum	Muito comum
Herpes zoster ¹	Muito comum	Muito comum
Pneumonia ¹	Muito comum	Comum
Tuberculose	Incomum	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Hematoma ¹	Muito comum	Muito comum
Anemia ²		
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 ²		
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 ²		
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 ^{2,3}	Comum	Comum
Sangramento (qualquer sangramento incluindo intracraniano e sangramento gastrointestinal, hematoma e outros sangramentos)	Muito comum	Muito comum
Sangramento intracraniano	Comum	-
Sangramento gastrointestinal	Comum	-
Hematomas	Muito comum	Muito comum
Outros sangramentos (incluindo epistaxe, sangramento pós-intervencional e hematúria)	Comum	Muito comum
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Hipercolesterolemia ² Qualquer grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Hipertrigliceridemia ² CTCAE Grau 1	Muito comum	Muito comum
Ganho de peso ¹	Muito comum	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Tontura ¹	Muito comum	Muito comum

Cefaleia ¹	Muito comum	Muito comum
Distúrbios gastrintestinais		
Constipação ¹	Muito comum	Muito comum
Flatulência ¹	Comum	Comum
Distúrbios hepatobiliares		
Elevação da ALT ²		
CTCAE Grau 3 (> 5 x a 20 x LSN)	Comum	Comum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Elevação do AST ²		
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Distúrbios vasculares		
Hipertensão ¹	Muito comum	Muito comum
¹ A frequência baseia-se nos dados de EA. ² A frequência baseia-se nos valores laboratoriais. ³ 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. ⁴ CTCAE Versão 3.0. Grau 1 = leve, Grau 2 = moderada, Grau 3 = grave, Grau 4 = ameaça à vida ou incapacitante. LSN = limite superior de normalidade.		

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.

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%.

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 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/mm³ 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/mm³ a 200.000/mm³ 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/mm³ (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%).

Neutropenia

Em estudos clínicos de fase 3, em pacientes que desenvolveram neutropenia de Grau 3 ou 4, o tempo mediano até o início 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.

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 dos estudos 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.

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

MS – 1.0068.1121

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2020.



CDS 26.10.20
2020-PSB/GLC-1155-s
VPS8