

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

JAKAVI[®] (ruxolitinib)
5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg, comprimidos

Folleto de información al profesional

1 Marcas comerciales

JAKAVI[®]: comprimidos de 5, 10, 15 y 20 mg.

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Comprimidos

Según lo autorizado en el registro sanitario.

Según lo autorizado en el registro sanitario.

Según lo autorizado en el registro sanitario.

Según lo autorizado en el registro sanitario.

Sustancia activa

Fosfato de ruxolitinib.

5 mg de ruxolitinib por comprimido.

10 mg de ruxolitinib por comprimido.

15 mg de ruxolitinib por comprimido.

20 mg de ruxolitinib por comprimido.

Principio activo

Ruxolitinib

Excipientes

Comprimidos

De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg****3 Indicaciones****Mielofibrosis (MF)**

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

Policitemia vera (PV)

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

Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, que tengan al menos 12 años de edad y presenten una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otras terapias sistémicas.

Jakavi está indicado para el tratamiento de pacientes de entre 6 años y menos de 18 años de edad con enfermedad del injerto contra el huésped aguda o crónica.

4 Posología y administración**Instrucciones para la monitorización**

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

Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se hayan estabilizado las dosis y, luego, según proceda clínicamente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis (MF) se basa en las cifras de plaquetas (véase la Tabla 4-1):

Tabla 4-1 Dosis iniciales en la mielofibrosis

Cifra de plaquetas	Dosis inicial
Superior a 200 000/mm ³	20 mg por vía oral dos veces al día
100 000 a 200 000/mm ³	15 mg por vía oral dos veces al día
50 000 a menos de 100 000/mm ³	10 mg por vía oral dos veces al día

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

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) se basa en la edad (véase la Tabla 4-2):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 4-2 Dosis iniciales en la enfermedad del injerto contra el huésped

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

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

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis en función de la eficacia y la seguridad.

Mielofibrosis y policitemia vera

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

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

Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos son inferiores a 500/mm³.

En la PV, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dl.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden durante el tratamiento de la mielofibrosis tal como se describe en la Tabla 4-4, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 4-3 Recomendaciones posológicas para la trombocitopenia en la mielofibrosis

	Dosis en el momento de la disminución de la cifra de plaquetas			
	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Cifra de plaquetas	Dosis nueva			
100 000 a <125 000/mm ³	15 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 000 a <100 000/mm ³	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

	Dosis en el momento de la disminución de la cifra de plaquetas			
50 000 a <75 000/mm ³	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambios
Inferior a 50 000/mm ³	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender

En la PV, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.

Enfermedad del injerto contra el huésped

En los pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento después de recurrir a las medidas habituales de apoyo, como factores de crecimiento, fármacos antiinfecciosos y transfusiones. **Se recomienda un paso de reducción de la dosis (comprimidos):** de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día o de 5 mg dos veces al día a 5 mg, una vez al día). En los pacientes que sean incapaces de tolerar Jakavi **al nivel de dosis reducida, se debe interrumpir el tratamiento.** En la Tabla 4-5 se recogen las recomendaciones posológicas detalladas.

Tabla 4-4 **Recomendaciones posológicas en pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total**

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Cifra de plaquetas <20 000 /mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis. Si la cifra de plaquetas es ≥20 000/mm ³ en un plazo de 7 días, la dosis puede aumentarse hasta el nivel de dosis inicial; de lo contrario, mantener la dosis reducida.
Cifra de plaquetas <15 000 /mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la cifra de plaquetas sea ≥20 000/mm ³ ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de ≥500/mm ³ a <750/mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis. Reanudar la administración al nivel de dosis inicial si la CAN es >1000/mm ³ .
Cifra absoluta de neutrófilos <500/mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la CAN sea >500/mm ³ ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior. Si la CAN es >1000/mm ³ , se puede reanudar la administración al nivel de dosis inicial.
Elevación de la bilirrubina total <u>no causada por la EICH</u> (sin EICH hepática)	Entre ≥ 3,0 y 5,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que el valor sea ≤3,0 veces el LSN.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
	Entre >5,0 y 10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta 14 días, hasta que la bilirrubina total sea $\leq 3,0$ veces el LSN. Si la bilirrubina total es $\leq 3,0$ veces el LSN, se puede reanudar la administración con la dosis actual. Si no se alcanza un valor $\leq 3,0$ veces el LSN en un plazo de 14 días, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
	>10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta que la bilirrubina total sea $\leq 3,0$ veces el LSN; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Elevación de la bilirrubina total <u>causada por la EICH</u> (con EICH hepática)	>3,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que la bilirrubina total sea $\leq 3,0$ veces el LSN.

Instrucciones de administración

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

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

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

Ajuste de la dosis con la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9/CYP3A4

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con MF o PV o con inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej., fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día (véase el apartado 8 Interacciones).

Al inicio de la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4 o de un inhibidor moderado dual de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

En los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada —basada en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF— debe reducirse aproximadamente en un 50%. En los pacientes con PV o EICH y disfunción renal severa, la dosis inicial recomendada **debe reducirse aproximadamente un 50% y se debe administrar dos veces al día.** Los pacientes diagnosticados de disfunción renal severa mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los datos recabados **en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) indican que los pacientes con MF hemodializados** deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según las cifras de plaquetas, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con PV más IRT en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

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

Disfunción hepática

En los pacientes con MF y disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en las cifras de plaquetas, debe reducirse aproximadamente en un 50%. La dosis inicial recomendada en pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

En los pacientes con EICH que presenten cualquier tipo de disfunción hepática, incluida la EICH hepática, no se recomienda modificar la dosis inicial (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

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

Pacientes pediátricos

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

En los pacientes pediátricos con EICH, la seguridad y la eficacia de Jakavi se han determinado a partir de estudios clínicos (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg****Pacientes geriátricos**

No se recomiendan ajustes adicionales de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Jakavi se administra por vía oral, con o sin alimentos.

5 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

6 Advertencias y precauciones**Disminuciones en el hemograma**

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hematológicas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas, véase el apartado 4 Posología y administración).

Se ha observado que los pacientes con MF que presentan unas cifras reducidas de plaquetas ($<200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante el tratamiento.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas (véanse los apartados 4 Posología y administración y 7 Reacciones adversas).

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También es preciso considerar la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi (véanse los apartados 4 Posología y administración y 7 Reacciones adversas).

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis (véanse los apartados 4 Posología y administración y 7 Reacciones adversas).

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección, y debe iniciarse un tratamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-transaminasa (ALT) y la aspartato-transaminasa (AST), en pacientes con infección crónica por el VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por el VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo con las guías clínicas.

Herpes zóster

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha comunicado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Jakavi. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de los pacientes con MF y PV habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxicarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con Jakavi. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal severa. En los pacientes con IRT en diálisis, la dosis inicial debe basarse en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para los pacientes con PV es una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores en pacientes con **MF y PV** deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. **En los pacientes con EICH y disfunción renal severa, la dosis inicial de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%.** Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica, poblaciones especiales).

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con MF o PV que presenten disfunción hepática. Otras modificaciones de la dosis deberán basarse en la seguridad y eficacia del fármaco. En pacientes con EICH que presenten insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis inicial (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica, poblaciones especiales).

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con MF o PV o con inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, se ha de reducir la dosis aproximadamente en un 50% (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas, véanse los apartados 4 Posología y administración y 8 Interacciones).

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la MF tras la retirada del tratamiento con Jakavi. Se han observado casos de pacientes que presentaron eventos adversos severos tras la retirada del tratamiento con Jakavi, en especial en presencia de enfermedades agudas intercurrentes. No se ha determinado si la retirada abrupta de Jakavi contribuyó a la aparición de estos eventos. Salvo que sea necesaria la retirada abrupta del tratamiento, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Jakavi.

7 Reacciones adversas**Resumen del perfil toxicológico****Mielofibrosis**

La seguridad de Jakavi en los pacientes con MF se evaluó a partir de los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi ($n = 301$) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) ($n = 156$). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con MF fue de 30,5 meses (intervalo de 0,3 a 68,1 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (83,8%) y trombocitopenia (80,5%).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*]) se registraron anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) y neutropenia (20,8%). La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

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

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (40,7%) y de la AST (31,5%) y la hipertrigliceridemia (25,2%). No obstante, no se observaron eventos de hipertrigliceridemia de grado 3 o 4 según los CTCAE, elevaciones de la AST ni elevaciones de la ALT de grado 4.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 30,0% de los pacientes tratados con Jakavi.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi en los pacientes con PV se evaluó a partir de datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (RESPONSE y RESPONSE 2), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi ($n = 184$) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) ($n = 156$). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con PV fue de 41,7 meses (intervalo de 0,03 a 59,7 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (61,8%) y aumento de la ALT (45,3%).

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

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

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

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 19,4% de los pacientes tratados con Jakavi.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

Enfermedad del injerto contra el huésped aguda

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

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

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

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

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

Las tres anomalías de laboratorio no hematológicas identificadas como reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH2 y en el conjunto de pacientes pediátricos de los estudios REACH2 y REACH4 fueron ALT elevada (54,9% y 63,3%), AST elevada (52,3% y 50,0%) e hipercolesterolemia (49,2% y 61,2%), respectivamente. La mayoría fueron de grado 1 y grado 2; no obstante, se notificó un aumento de la ALT de grado 3 en el 17,6% de los pacientes adultos y adolescentes de REACH2 y en el 27,3% de los pacientes pediátricos agrupados de REACH2 y REACH4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

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

Enfermedad del injerto contra el huésped crónica

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

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

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

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

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (>10%) en los pacientes adultos y adolescentes de los estudios REACH3 y del conjunto de pacientes pediátricos de los estudios REACH3 y REACH5 fueron hipertensión (15,0% y 14,5%) y cefalea (10,2% y 18,2%), respectivamente.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

4,7% y 3,1% de los pacientes adultos y adolescentes del estudio REACH3 y en el 14,9% y 11,5% de los pacientes pediátricos agrupados de los estudios REACH3 y REACH5.

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

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre MF y PV se enumeran en la Tabla 7-1. Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre EICH aguda y crónica se enumeran en la Tabla 7-2 y Tabla 7-3. Todas las reacciones adversas se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

En el programa de estudios clínicos, la severidad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los CTCAE, que definen los grados de severidad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante, grado 5 = muerte).

Tabla 7-1 Reacciones adversas notificadas en los estudios de fase III sobre MF

y PV mielofibrosis y policitemia vera

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en los pacientes con MF	Categoría de frecuencia en los pacientes con PV
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zóster	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Tuberculosis	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ¹		
CTCAE ¹ , grado 4 ($< 6,5$ g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 ($< 8,0$ a $6,5$ g/dl)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ¹		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en los pacientes con MF	Categoría de frecuencia en los pacientes con PV
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2
CTCAE, grado 4 (<25.000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 a 25 000/mm ³)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ¹		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<1000 a 500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia ²	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ¹		
CTCAE, grado 1	Muy frecuente	Muy frecuente
Ganancia de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Cardenales (moretones)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada ¹		
CTCAE, grado 3 (>5 × a 20 × LSN)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
AST elevada ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en los pacientes con MF	Categoría de frecuencia en los pacientes con PV
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2

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

² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10⁹/l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10⁹/l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis.

³ CTCAE, versión 3.0.

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

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos sobre enfermedad del injerto contra el huésped aguda

	<u>Pacientes adultos y adolescentes</u> (REACH2) (N = 201)			<u>Pacientes pediátricos</u> (REACH2 y REACH4) (N = 51)		
<u>RA</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,³ grado 3/4 (%)</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,³ grado 3/4 (%)</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>						
<u>Infecciones por CMV</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>32,3</u>	<u>10,9/0,5</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>31,4</u>	<u>5,9/0</u>
<u>Sepsis⁴</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>25,4</u>	<u>4,0/17,9</u>	<u>Frecuente</u>	<u>9,8</u>	<u>2,0/5,9</u>
<u>Infecciones del tracto urinario</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>17,9</u>	<u>6,0/0,5</u>	<u>Frecuente</u>	<u>9,8</u>	<u>2,0/0</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>						
<u>Trombocitopenia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>85,2</u>	<u>31,3/47,7</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>55,1</u>	<u>14,6/22,4</u>
<u>Anemia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>75,0</u>	<u>47,7/N/A</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>70,8</u>	<u>45,8/N/A</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

	<u>Pacientes adultos y adolescentes</u> <u>(REACH2)</u> <u>(N = 201)</u>			<u>Pacientes pediátricos</u> <u>(REACH2 y REACH4)</u> <u>(N = 51)</u>		
<u>RA</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,³ grado 3/4 (%)</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,³ grado 3/4 (%)</u>
<u>Neutropenia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>65,1</u>	<u>17,9/20,6</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>70,0</u>	<u>32,0/22,0</u>
<u>Pancitopenia^{1,2}</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>32,8</u>	<u>N/A</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>25,5</u>	<u>N/A</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>						
<u>Hipercolesterolemia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>49,2</u>	<u>3,3/5,9</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>61,2</u>	<u>0/0</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>						
<u>Cefalea</u>	<u>Frecuente</u>	<u>8,5</u>	<u>0,5/0</u>	<u>Frecuente</u>	<u>5,9</u>	<u>0/0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>						
<u>Hipertensión</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>13,4</u>	<u>5,5/0</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>17,6</u>	<u>15,7/0</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>						
<u>Náuseas</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>16,4</u>	<u>0,5/0</u>	<u>Frecuente</u>	<u>3,9</u>	<u>0/0</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>						
<u>ALT elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>54,9</u>	<u>17,6/1,5</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>63,3</u>	<u>27,3/0</u>
<u>AST elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>52,3</u>	<u>7,8/0</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>50,0</u>	<u>6,1/0</u>

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

² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10⁹/l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10⁹/l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis.

³ CTCAE, versión 4.03.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 7-3 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos sobre enfermedad del injerto contra el huésped crónica

	<u>Pacientes adultos y adolescentes</u> (REACH3) (N = 226)			<u>Pacientes pediátricos</u> (REACH3 y REACH5) (N = 55)		
<u>RA</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,² grado 3/4 (%)</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,² grado 3/4 (%)</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>						
<u>Infecciones del tracto urinario</u>	<u>Frecuente</u>	<u>9,3</u>	<u>1,3/0</u>	<u>Frecuente</u>	<u>5,5</u>	<u>1,8/0</u>
<u>Infecciones por virus BK</u>	<u>Frecuente</u>	<u>4,9</u>	<u>0,4/0</u>	<u>Frecuente</u>	<u>1,8</u>	<u>0/0</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>						
<u>Anemia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>68,6</u>	<u>14,8/N/A</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>49,1</u>	<u>17,0/N/A</u>
<u>Neutropenia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>36,2</u>	<u>9,5/6,7</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>59,3</u>	<u>17,3/11,1</u>
<u>Trombocitopenia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>34,4</u>	<u>5,9/10,7</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>35,2</u>	<u>7,7/11,1</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>						
<u>Hipercolesterolemia¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>52,3</u>	<u>5,5/0,5</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>54,9</u>	<u>4,1/5,9</u>
<u>Ganancia de peso</u>	<u>Frecuente</u>	<u>3,5</u>	<u>0/0</u>	<u>Frecuente</u>	<u>5,5</u>	<u>3,6/0</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>						
<u>Cefalea</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>10,2</u>	<u>1,3/0</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>18,2</u>	<u>1,8/0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>						
<u>Hipertensión</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>15,0</u>	<u>5,3/0</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>14,5</u>	<u>3,6/0</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>						
<u>Lipasa elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>35,9</u>	<u>9,5/0,4</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>20,4</u>	<u>3,8/1,9</u>
<u>Amilasa elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>32,4</u>	<u>4,2/2,7</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>25,9</u>	<u>9,4/0</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>Frecuente</u>	<u>6,6</u>	<u>0/0</u>	<u>Frecuente</u>	<u>5,5</u>	<u>0/0</u>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

	<u>Pacientes adultos y adolescentes</u> (REACH3) (N = 226)			<u>Pacientes pediátricos</u> (REACH3 y REACH5) (N = 55)		
<u>RA</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,² grado 3/4 (%)</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>CTCAE,² grado 3/4 (%)</u>

Trastornos hepatobiliares

<u>AST elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>52,2</u>	<u>3,1/0,9</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>45,5</u>	<u>11,5/0</u>
<u>ALT elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>43,1</u>	<u>4,7/0,9</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>50,9</u>	<u>14,9/3,6</u>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

<u>CPK en sangre elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>31,1</u>	<u>1,0/1,4</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>22,6</u>	<u>0/0</u>
--	----------------------	-------------	----------------	----------------------	-------------	------------

Trastornos renales y urinarios

<u>Creatinina en sangre elevada¹</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>38,4</u>	<u>1,3/0</u>	<u>Frecuente</u>	<u>7,3</u>	<u>0/0</u>
---	----------------------	-------------	--------------	------------------	------------	------------

¹ La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio.² CTCAE, versión 4.03.

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

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

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

Infecciones e infestaciones: Tuberculosis (pacientes con PV).

Descripción de reacciones adversas de interés

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio de unos 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD).

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

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

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de $50\,000/\text{mm}^3$ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre $100\,000/\text{mm}^3$ y $200\,000/\text{mm}^3$ antes de instaurar Jakavi presentaron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas $>200\,000/\text{mm}^3$ (64,2% frente a 35,4%).

Durante el período aleatorizado de los estudios RESPONSE y RESPONSE-2, se registró trombocitopenia en menos pacientes con PV (16,8%) que con MF (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia severa (de grado 3 o 4, según los CTCAE) también fue menor en los pacientes con PV (3,3%) que en los pacientes con MF (11,6%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

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

Neutropenia

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

Durante el período aleatorizado de los estudios RESPONSE y RESPONSE-2, se observó neutropenia en 3 de los pacientes con PV (1,6%), que en uno de ellos fue de grado 4 de los CTCAE. Durante el período de seguimiento a largo plazo, dos pacientes presentaron neutropenia de grado 4 según los CTCAE.

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

Infecciones

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

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

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

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

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

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

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

8 Interacciones

Sustancias que pueden alterar la concentración plasmática de ruxolitinib

Inhibidores potentes de la CYP3A4: en sujetos sanos que recibieron ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC del ruxolitinib aumentó un 91% y la vida media se prolongó de 3,7 a 6,0 horas.

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4, la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%, excepto en pacientes con EICH. No se ha observado que el efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con EICH tenga repercusiones en ningún parámetro del modelo farmacocinético poblacional.

Es necesario hacer un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias y ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia (véase el apartado 4 Posología y administración).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

Inhibidores leves o moderados de la CYP3A4: en sujetos sanos que recibieron eritromicina (un inhibidor moderado de la CYP3A4) en dosis de 500 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC del ruxolitinib aumentó un 27%.

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi se administre junto con inhibidores leves o moderados de la CYP3A4 (como la eritromicina). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado de la CYP3A4.

Inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol): en sujetos sanos tratados con fluconazol (un inhibidor dual de la CYP2C9 y la CYP3A4) en una dosis única de 400 mg seguida de 200 mg una vez al día durante 7 días, el AUC del ruxolitinib aumentó un 232%. Debe plantearse reducir la dosis un 50% cuando se administren medicamentos que inhiban tanto la CYP2C9 como la CYP3A4. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

Inductores de la CYP3A4: no se recomienda el ajuste de la dosis cuando se inicie un tratamiento con un inductor de la CYP3A4. Cabe la posibilidad de aumentar gradualmente la dosis de Jakavi si la efectividad terapéutica disminuye durante un tratamiento con dichos inductores.

En sujetos sanos que recibieron rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el AUC del ruxolitinib (después de la administración de una sola dosis) disminuyó un 71% y la vida media se redujo de 3,3 a 1,7 horas. Se apreció un aumento de la cantidad relativa de metabolitos activos con respecto al compuesto original.

Glucoproteína P y otros transportadores: no se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi se administre con sustancias que interactúan con la glucoproteína P y otros transportadores.

Otras interacciones farmacológicas estudiadas**Sustratos de la CYP3A4**

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

Anticonceptivos orales

Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi no afecta la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, no se prevé que la coadministración de ruxolitinib afecte la eficacia anticonceptiva de dicha combinación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg****9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear****9.1 Embarazo****Resumen de los riesgos**

No se han hecho estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. En los estudios de toxicidad para la función reproductora realizados en ratas y conejas se han observado embriotoxicidad y fetotoxicidad inducidas por el ruxolitinib. Luego de la exposición prenatal se observó una mayor pérdida postimplantacional en las conejas y reducciones del peso fetal en las ratas y las conejas. Estos efectos se produjeron con exposiciones (AUC) de aproximadamente 2 veces (ratas) y 0,07 veces (conejas) la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día.

No se recomienda el uso de Jakavi durante la gestación. Se deberá informar a la paciente del riesgo existente para el feto si se usa Jakavi durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento.

Datos**Datos en animales**

En un estudio con ratas y conejas gestantes se administró ruxolitinib por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 15, 30 o 60 mg/kg/d (ratas) o 10, 30 o 60 mg/kg/d (conejas). No hubo indicios de teratogenia. Sin embargo, en las ratas tratadas con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/kg/d) se observaron descensos de alrededor del 9% en los pesos fetales. La exposición (AUC) que se alcanza con esta dosis es aproximadamente el doble de la exposición clínica que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día. En las conejas, con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/kg/d) se observaron descensos de alrededor del 8% en los pesos fetales y un aumento de las resorpciones tardías. La exposición que se alcanza con esta dosis es unas 0,07 veces la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal realizado en ratas gestantes, los animales recibieron dosis de hasta 30 mg/kg/d de ruxolitinib entre la implantación y la lactación. Con la dosis máxima evaluada (equivalente a 0,3 veces la exposición clínica que se alcanza con la dosis máxima recomendada de 25 mg dos veces al día) no se observaron anomalías relacionadas con el fármaco en los índices de fecundidad, la supervivencia materna y embriofetal, ni tampoco en el crecimiento o los parámetros de desarrollo de las crías.

9.2 Lactancia**Resumen de los riesgos**

Se desconoce si el ruxolitinib pasa a la leche humana. No hay datos acerca de los efectos del ruxolitinib en niños amamantados ni sobre sus efectos en la producción de leche. El ruxolitinib y sus metabolitos pasan con facilidad a la leche de las ratas lactantes. Dada la posibilidad de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

que Jakavi cause reacciones adversas graves en los lactantes criados al pecho, se deberá decidir entre suspender la lactancia o suspender el medicamento en función de la importancia del medicamento para la madre. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con Jakavi.

Datos**Datos en animales**

En ratas lactantes que recibieron una dosis única de 30 mg/kg, la exposición al ruxolitinib fue 13 veces mayor en la leche que en el plasma materno.

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear**Anticoncepción**

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear que los estudios con animales han mostrado que el ruxolitinib es perjudicial para el feto. Las mujeres con capacidad de procrear sexualmente activas deben usar métodos anticonceptivos eficaces (es decir, los que se traducen en tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Jakavi.

Infertilidad

En los estudios en animales, no se observaron efectos sobre la fecundidad o la función reproductora de las ratas macho o hembra. En un estudio pre- y posnatal en ratas, tampoco se observó un menoscabo de la fecundidad en las crías de la primera generación.

10 Sobredosis

No se conoce ningún antídoto contra las sobredosis de Jakavi. Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Dosis mayores que las dosis repetidas recomendadas se asocian a una mayor mielodepresión, con inclusión de leucopenia, anemia y trombocitopenia. Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado.

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

11 Farmacología clínica**Grupo farmacoterapéutico**

Código ATC: L01EJ01 (agente antineoplásico, inhibidores de proteína-cinasas).

Mecanismo de acción

El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las cinasas JAK1 y JAK2 pertenecientes a la familia Jano (JAK) (valores de CI_{50} de 3,3 y 2,8 nM para las enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Dichas cinasas median la transducción de señales iniciada por varias citocinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. La

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

transducción de señales mediada por las JAK implica la incorporación de los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) a los receptores de las citocinas, así como la activación y el traslado posterior de los STAT al núcleo celular, donde modulan la expresión génica. La desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas y a una mayor proliferación y supervivencia de células malignas.

Se sabe que la MF y la PV son neoplasias mieloproliferativas asociadas a una desregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Los fundamentos de la desregulación son, entre otros, las concentraciones elevadas de citocinas circulantes, que activan la vía JAK-STAT, las mutaciones de ganancia funcional, como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos de regulación negativa. Los pacientes con MF presentan una desregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, con independencia del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F. Más del 95% de los pacientes con PV tienen mutaciones activadoras en el gen JAK2 (V617F o en el exón 12).

El ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación de células en modelos celulares, dependientes de citocinas, de neoplasias malignas hematológicas, así como la proliferación de células Ba/F3 a las que se vuelve independientes de citocinas a través de la expresión de la proteína mutada JAK2V617F, con una CI_{50} de entre 80 y 320 nM. En un modelo murino de neoplasia mieloproliferativa portadora de la mutación JAK2V617F, la administración oral de ruxolitinib previno la esplenomegalia, disminuyó preferentemente el número de células portadoras de la mutación JAK2V617F en el bazo, redujo el número de citocinas inflamatorias circulantes (p. ej., $TNF-\alpha$, IL-6) y aumentó significativamente la supervivencia en el ratón en dosis que no causaron efectos mielodepresores.

Las vías de transducción de señales JAK-STAT desempeñan un papel fundamental en la regulación del desarrollo, la proliferación y la activación de varios tipos de células inmunitarias importantes en la patogenia de la EICH. En un modelo murino de EICH aguda, la administración oral de ruxolitinib se asoció a una disminución de la expresión de citocinas inflamatorias en los homogeneizados de colon y a una disminución de la infiltración por células inmunitarias en el colon.

Farmacodinámica

El ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citocinas, en la sangre de sujetos sanos y de pacientes con MF o PV. Produce una inhibición máxima de la fosforilación de STAT3 2 horas después de la administración, que revierte casi por completo al estado inicial al cabo de 8 horas tanto en los sujetos sanos como en los pacientes con MF, lo cual indica que no se produce una acumulación del compuesto original ni de los metabolitos activos.

Las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios, como el $TNF-\alpha$, la IL-6 y la PCR (proteína C-reactiva), que se asocian a síntomas generales en los pacientes con MF, disminuyen después del tratamiento con Jakavi. Los pacientes con MF no se vuelven resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con Jakavi con el paso del tiempo. En los pacientes con PV las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios también disminuyen después del tratamiento con Jakavi.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

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

Farmacocinética**Absorción**

El ruxolitinib es una molécula extremadamente permeable, muy soluble y de rápida disolución que pertenece a la Clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. En los estudios clínicos se absorbió con rapidez después de la administración oral y alcanzó su concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) aproximadamente 1 hora después de la administración. Un estudio del balance de masas en seres humanos indicó que la absorción oral de ruxolitinib es del 95% o mayor. La $C_{\text{máx}}$ media y la exposición total (AUC) media del ruxolitinib aumentaron de forma proporcional a la dosis cuando se administraron dosis únicas de entre 5 y 200 mg. No se observaron alteraciones clínicamente significativas en la farmacocinética del ruxolitinib cuando el medicamento se administró con una comida rica en grasas. La $C_{\text{máx}}$ media disminuyó moderadamente (un 24%), pero el AUC media permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) cuando el medicamento se administró con una comida rica en grasas.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio ($V_{D,eq}$) es de ~~72~~75 litros en pacientes con MF, con una variabilidad interindividual del 29,4%, y de 75 litros en los pacientes con PV, con una variabilidad interindividual asociada del 22,6%. **El $V_{D,eq}$ medio en pacientes adolescentes y adultos con EICH aguda es de 67,5 l, mientras que en pacientes con EICH crónica es de 60,9 l. El $V_{D,eq}$ medio es de aproximadamente 30 l en los pacientes pediátricos con EICH aguda o crónica y con una superficie corporal (SC) inferior a 1.** El ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, se fija a proteínas plasmáticas en un 97% *in vitro*, principalmente a la albúmina. Un estudio de distribución cuantitativa por autorradiografía del cuerpo entero en ratas reveló que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación y metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que las principales enzimas responsables del metabolismo del ruxolitinib son la CYP3A4 y la CYP2C9. El compuesto original es la forma predominante en el ser humano y representa cerca del 60% del material relacionado con el fármaco en la circulación. Se han identificado dos metabolitos principales y activos en el plasma de los sujetos sanos, que constituyen el 25% y el 11% del AUC del compuesto original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica del compuesto original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos en conjunto contribuyen al 18% de la farmacodinámica general del ruxolitinib. Los estudios *in vitro* indican que el ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es un inductor potente de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg****Eliminación**

Tras la administración de una sola dosis oral de [^{14}C]-ruxolitinib a sujetos adultos sanos, el fármaco se eliminó principalmente en forma de metabolitos, detectándose un 74% de radioactividad en la orina y un 22% en las heces. El fármaco inalterado representaba menos del 1% de la radioactividad total eliminada. La vida media de eliminación media del ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente.

Linealidad/no linealidad

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

Poblaciones especiales**Efectos de la edad, el sexo biológico o la raza**

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

Farmacocinética poblacional

Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con MF no reveló ninguna relación clara entre la depuración del fármaco administrado por vía oral y la edad o raza de los pacientes. La depuración fue de 17,7 l/h en las mujeres y de 22,1 l/h en los varones, con una variabilidad interindividual del 39% en los pacientes con MF. La depuración fue de 12,7 l/h en los pacientes con PV, con una variabilidad interindividual del 42%, y no se apreció una relación clara entre la depuración oral y el sexo biológico, la edad o la raza de la persona en esta población de pacientes. **La depuración fue de 10,4 l/h en pacientes adultos y adolescentes con EICH aguda y de 7,8 l/h en pacientes adolescentes y adultos con EICH crónica, con una variabilidad interindividual del 48,7%. En los pacientes pediátricos con EICH aguda o crónica y superficie corporal inferior a 1, la depuración fue de entre 6,5 y 7 l/h. No se observó una relación clara entre la depuración oral y el sexo biológico, la edad o la raza de los pacientes, según una evaluación de farmacocinética poblacional en pacientes con EICH. Con la dosis de 10 mg dos veces al día, la exposición aumentó en los pacientes con EICH que tenían una superficie corporal (SC) baja. En los sujetos con superficie corporal de 1 m², 1,25 m² y 1,5 m², la exposición media (AUC) prevista fue un 31%, 22% y 12% mayor, respectivamente, que la del adulto típico (1,79 m²).**

Población pediátrica

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

Al igual que en los pacientes adultos con EICH, el ruxolitinib se absorbió rápidamente luego de la administración oral a pacientes pediátricos con EICH. Con la administración de 5 mg dos veces al día a niños de entre 6 y 11 años se alcanzó una exposición semejante a la obtenida con la dosis de 10 mg dos veces al día en adolescentes y adultos, lo que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

confirma la estrategia de ajuste de la exposición aplicada como parte de la hipótesis de extrapolación.

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

Disfunción renal

Después de la administración de una sola dosis de 25 mg de Jakavi, los sujetos con diversos grados de disfunción renal y los sujetos con función renal normal presentaban una farmacocinética similar. No obstante, los valores plasmáticos del AUC de los metabolitos del ruxolitinib tendieron a aumentar al incrementarse la severidad de la disfunción renal, sobre todo en los sujetos con IRT que necesitan hemodiálisis. El ruxolitinib no se elimina por diálisis. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina menor que 30 ml/min). En los pacientes con IRT se recomienda modificar el esquema posológico (véase el apartado 4 Posología y administración).

Disfunción hepática

La farmacocinética y la farmacodinámica de Jakavi se evaluaron en sujetos con diversos grados de disfunción hepática que habían recibido una sola dosis de 25 mg de ruxolitinib. El AUC media del ruxolitinib en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa era un 87%, un 28% o un 65% mayor, respectivamente, que la de los pacientes con función hepática normal y, a juzgar por las puntuaciones de Child-Pugh, no parecía guardar una relación clara con el grado de disfunción hepática. La vida media de eliminación terminal en los pacientes con disfunción hepática era más larga que la de los sujetos sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con MF y PV que presenten disfunción hepática (véase el apartado 4 Posología y administración).

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

12 Estudios clínicos**Mielofibrosis**

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con MF [primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática)]. En ambos estudios, los pacientes presentaban esplenomegalia palpable de al menos 5 cm por debajo del reborde costal y una categoría 2 de riesgo intermedio (2 factores pronósticos) o de riesgo elevado (3 o más factores pronósticos), según los Criterios Consensuados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). Los factores pronósticos que comprendían dichos criterios eran: edad >65 años, presencia de síntomas generales (disminución del peso, fiebre, sudores nocturnos), anemia (hemoglobina <10 g/dl), leucocitosis (antecedentes de cifras leucocíticas >25 × 10⁹/l) y blastos circulantes ≥1%. La dosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

inicial de Jakavi se basó en la cifra de plaquetas. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000 y 200 000/mm³ recibieron inicialmente 15 mg de Jakavi dos veces al día, y los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm³ recibieron inicialmente 20 mg de Jakavi dos veces al día. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra >200 000/mm³ [9, Tabla 3-5]. Los pacientes con cifras de plaquetas ≤100 000/mm³ no eran aptos para participar en los estudios COMFORT. En el estudio EXPAND, un ensayo de fase Ib, sin enmascaramiento y de búsqueda de dosis en pacientes con MF primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática), la dosis inicial máxima segura para los pacientes con cifras de plaquetas iniciales ≥50 000 y <100 000/mm³ fue de 10 mg administrados dos veces al día. En los estudios COMFORT, las dosis se individualizaron según la tolerabilidad y la eficacia: se administraron dosis máximas de 20 mg dos veces al día a los pacientes con cifras de plaquetas entre 100 000 y ≤125 000/mm³, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con cifras de plaquetas entre 75 000 y ≤100 000/mm³, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con cifras de plaquetas entre 50 000 y ≤75 000/mm³.

COMFORT-I fue un estudio de doble enmascaramiento, aleatorizado y comparativo con placebo, realizado en 309 pacientes que eran resistentes al tratamiento disponible o que no podían recibirlo. Los pacientes recibieron Jakavi o el correspondiente placebo. El criterio principal de eficacia fue la proporción de sujetos que a la semana 24 presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC.

Los criterios secundarios fueron la duración del mantenimiento de una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, la proporción de pacientes que a la semana 24 presentaban una reducción ≥50% en la puntuación total de síntomas con respecto al inicio —determinada con el diario MF-SAF v2.0, una versión modificada del formulario de evaluación de los síntomas de mielofibrosis (MF-SAF)—, la variación de la puntuación total de síntomas a la semana 24 con respecto al inicio —determinada mediante el diario MF-SAF v2.0— y la supervivencia general.

COMFORT-II fue un estudio sin enmascaramiento, aleatorizado, efectuado en 219 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de Jakavi o del MTD (en proporción 2:1). El MTD fue elegido por el investigador según la situación individual de cada paciente. En el grupo del MTD, el 47% de los pacientes recibieron hidroxycarbamida y el 16% de los pacientes, glucocorticoides. El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes que a la semana 48 presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC.

Uno de los criterios secundarios del estudio COMFORT-II fue la proporción de pacientes que a la semana 24 presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC. Otro criterio secundario fue la duración del mantenimiento de una reducción de por lo menos el 35% con respecto al inicio en los pacientes que respondían al tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

68 años, el 61% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 54%, de sexo masculino. La mitad de los pacientes (50%) padecían MF primaria, el 31% sufrían de MF secundaria (posterior) a policitemia vera y el 18% padecían MF secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática). El 21% de los pacientes recibieron transfusiones de eritrocitos durante las 8 semanas posteriores a su inclusión en el estudio. La cifra mediana de plaquetas fue de 251 000/mm³. El 76% de los pacientes eran portadores de la mutación que codificaba la sustitución V617F en la proteína JAK. El bazo de los pacientes tenía una longitud mediana palpable de 16 cm. Al inicio del estudio, el 37,4% de los pacientes del grupo de Jakavi sufrían de anemia de grado 1; el 31,6%, de grado 2, y el 4,5%, de grado 3, mientras que en el grupo de placebo el 35,8% padecía de anemia de grado 1; el 35,1%, de grado 2; el 4,6%, de grado 3, y el 0,7%, de grado 4. Se detectó trombocitopenia de grado 1 en el 12,9% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 13,2% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio COMFORT-II, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 66 años, el 52% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 57%, de sexo masculino. El 53% de los pacientes tenía MF primaria, el 31% tenía MF secundaria (posterior) a PV y el 16% padecía MF secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática). El 19% de los pacientes fueron considerados «dependientes de transfusiones» al inicio. El bazo de los pacientes tenía una longitud mediana palpable de 15 cm. Al inicio del estudio, el 34,2% de los pacientes del grupo de Jakavi sufrían de anemia de grado 1; el 28,8%, de grado 2, y el 7,5%, de grado 3, mientras que en el grupo del MTD el 37% padecían de anemia de grado 1; el 27,4%, de grado 2; el 13,7%, de grado 3, y el 1,4%, de grado 4. Se detectó trombocitopenia de grado 1 en el 8,2% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 9,6% de los pacientes del grupo del MTD. Los análisis del criterio principal de eficacia de los estudios COMFORT-I y COMFORT-II se presentan en la Tabla 12-1. En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio en comparación con el placebo (COMFORT-I) o con el MTD (COMFORT-II).

Tabla 12-1 Porcentaje de pacientes que presentaban una reducción $\geq 35\%$ en el volumen del bazo a la semana 24 (COMFORT-I) o 48 (COMFORT-II) con respecto al inicio (análisis por IDT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N = 155)	Placebo (N = 153)	Jakavi (N = 144)	MTD (N = 72)
Puntos temporales	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de sujetos con reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalo de confianza del 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N = 155)	Placebo (N = 153)	Jakavi (N = 144)	MTD (N = 72)
Valor de <i>p</i>	<0,0001		<0,0001	

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

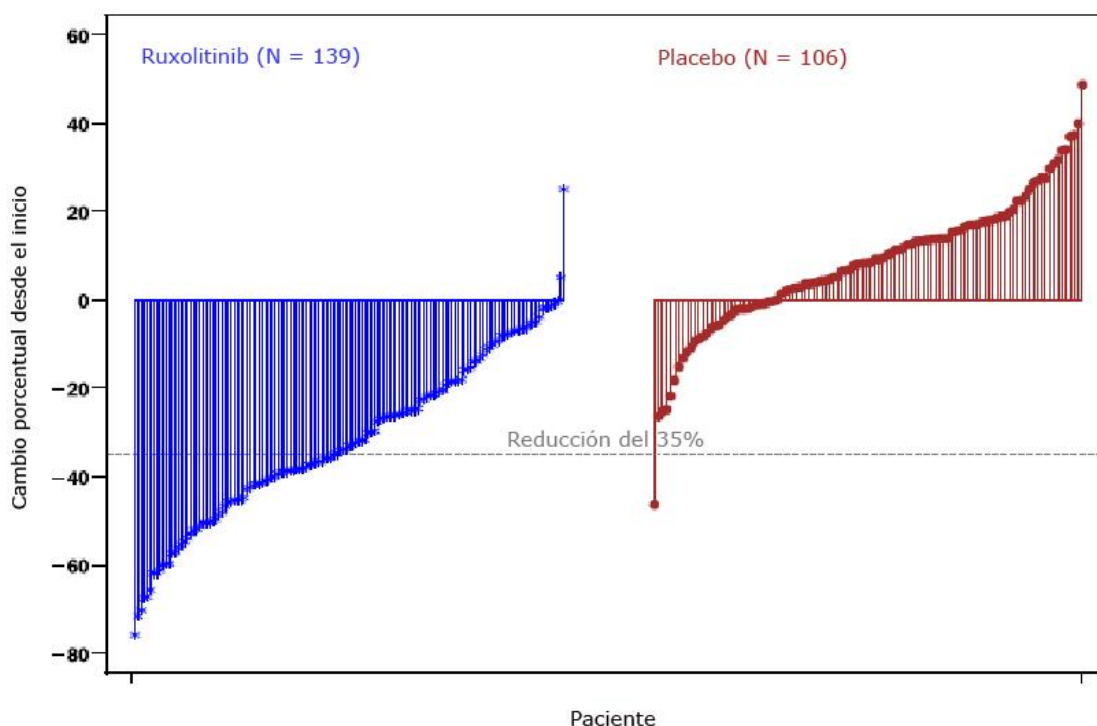
En el estudio COMFORT-II, el 28,5% de los pacientes del grupo de Jakavi presentaron una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 48 con respecto al inicio, frente a ninguno de los pacientes (0%) del grupo del MTD. Uno de los criterios secundarios fue la proporción de pacientes que presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 24 (con respecto al inicio). La proporción de pacientes del grupo de Jakavi que presentaron dicha reducción (31,9%, 46 pacientes) fue significativamente mayor que la de pacientes del grupo que recibió el MTD (0%, ningún paciente) (valor de *p* <0,0001).

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi presentaron una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, con independencia de la presencia o la ausencia de la mutación JAK2V617F o del subtipo de enfermedad [MF primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática)].

La Figura 12-1 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 en el estudio COMFORT-I. De los 139 pacientes del grupo de Jakavi en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos, excepto dos, presentaron algún grado de reducción del volumen del bazo a la semana 24, siendo la reducción mediana del 33%. En los 106 pacientes del grupo del placebo en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 24 hubo un aumento mediano del 8,5%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

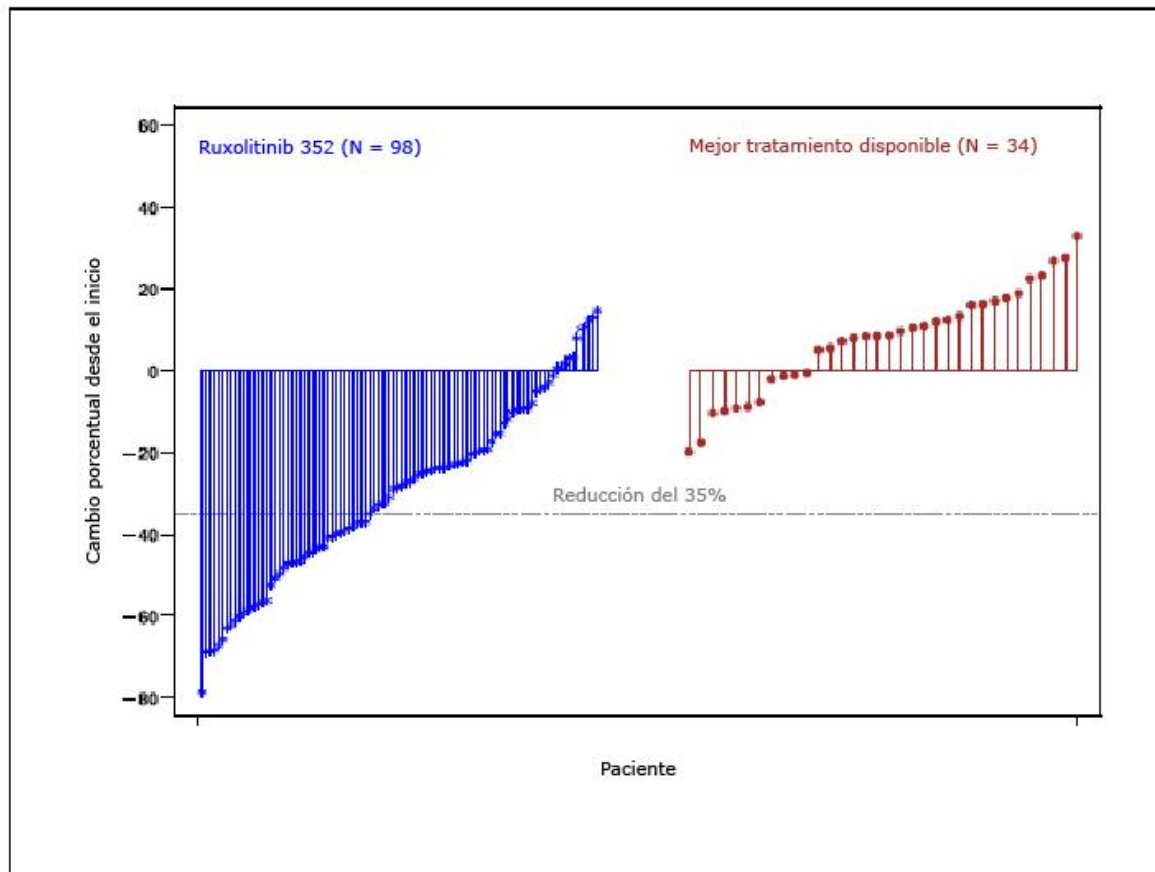
Figura 12-1 Gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 (casos observados) en el estudio COMFORT- I



La Figura 12-2 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 48 en el estudio COMFORT-II. En los 98 pacientes del grupo de Jakavi en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 48, la reducción mediana del volumen del bazo a la semana 48 fue del 28%. En los 34 pacientes del grupo del MTD en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 48 hubo un aumento mediano del 8,5%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 12-2 Gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 48 en el estudio COMFORT-II



La Tabla 12-2 muestra la probabilidad de duración desde la primera reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo hasta un aumento del 25% con respecto al nadir y una pérdida de respuesta en los estudios COMFORT-I y COMFORT-II.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 12-2 **Análisis de Kaplan-Meier de la duración desde la primera reducción $\geq 35\%$ del volumen del bazo hasta un aumento del 25% con respecto al nadir y una pérdida de respuesta en los pacientes del grupo de Jakavi (estudios COMFORT-I y COMFORT-II)**

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

En los 80 pacientes que presentaron una reducción $\geq 35\%$ en cualquier momento del estudio COMFORT-I y los 69 pacientes del estudio COMFORT-II, la probabilidad de que un paciente mantuviera una respuesta con Jakavi durante por lo menos 24 semanas fue del 89% y del 87% en los estudios COMFORT-I y COMFORT-II, respectivamente, y la probabilidad de que se mantuviera una respuesta durante por lo menos 48 semanas fue del 52% en el estudio COMFORT-II.

Jakavi mejoró los síntomas relacionados con la MF y la calidad de vida de los pacientes con MF [primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática)]. En el estudio COMFORT-I, los síntomas de MF se registraron usando el diario MF-SAF v2.0 modificado como instrumento electrónico, que los pacientes completaban todos los días. El cambio con respecto al inicio de la puntuación total a la semana 24 fue uno de los criterios secundarios de este estudio. Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi presentaron una mejora $\geq 50\%$, con respecto al inicio, de la puntuación total de síntomas a la semana 24 en comparación con el grupo del placebo (45,9% y 5,3%, respectivamente, $p < 0,0001$ usando la prueba de la ji al cuadrado). En ambos estudios COMFORT-I y COMFORT-II se registró una mejora de la calidad de vida general mediante el cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer). En el estudio COMFORT-I, Jakavi se comparó con el placebo al cabo de 24 semanas, y en el estudio COMFORT-II, Jakavi se comparó con el MTD al cabo de 48 semanas. Al inicio de ambos estudios, las puntuaciones de las subescalas individuales del QLQ-C30 eran similares en los grupos de Jakavi y de comparación. A la semana 24 del estudio COMFORT-I, según el QLQ-C30 de la EORTC, el grupo de Jakavi presentó una mejora significativa de la calidad de vida o del estado de salud general en comparación con el grupo del placebo (cambio medio de +12,3 y -3,4 en los grupos de Jakavi y del placebo, respectivamente, $p < 0,0001$). A las semanas 24 y 48, el grupo de Jakavi del estudio COMFORT-II evidenció una tendencia hacia una mayor mejora de la calidad de vida o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

del estado de salud general en comparación con el MTD —criterio exploratorio—, lo cual concuerda con los resultados del estudio COMFORT-I.

En el estudio COMFORT-I, tras un seguimiento mediano de 34,3 meses, la tasa de mortalidad fue del 27,1% (42 de 155 pacientes) en el grupo de Jakavi y del 35,1% (54 de 154) en el del placebo. Hubo un 31,3% de reducción del riesgo de muerte en el grupo de Jakavi en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,687; IC del 95%: 0,459-1,029; $p = 0,0668$). En el análisis final, tras una mediana de seguimiento de 61,7 meses, la reducción del riesgo de muerte se mantuvo en el 30,7% (HR = 0,693; IC del 95%: 0,503-0,956; $p = 0,025$).

En el estudio COMFORT-II, tras un seguimiento mediano de 34,7 meses, la tasa de mortalidad fue del 19,9% (29 de 146 pacientes) en el grupo de Jakavi y del 30,1% (22 de 73) en el del MTD. Hubo un 52% de reducción del riesgo de muerte en el grupo de Jakavi en comparación con el grupo del MTD (HR = 0,48; IC del 95%: 0,28-0,85; $p = 0,009$). En el análisis final, tras una mediana de seguimiento de 55,9 meses, la reducción del riesgo de muerte fue acorde al estudio COMFORT-I (HR = 0,67; IC del 95%: 0,44-1,02; $p = 0,062$).

Policitemia vera

Se llevó a cabo un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE) en 222 pacientes con PV que eran resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida. Un total de 110 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de Jakavi y 112 al grupo del MTD. La dosis inicial de Jakavi fue de 10 mg dos veces al día. En ciertos pacientes la dosis se ajustó según la tolerabilidad y la eficacia del medicamento, administrándose como máximo 25 mg dos veces al día. El MTD, que el investigador eligió en función del cuadro del paciente, consistía en hidroxycarbamida (59,5%), interferón o interferón pegilado (11,7%), anagrelida (7,2%), pipobromán (1,8) y observación (15,3%).

Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre ambos grupos terapéuticos. La edad mediana era de 60 años (intervalo de valores: 33 a 90 años). Los pacientes del grupo de Jakavi tenían diagnóstico de PV desde hacía 8,2 años (mediana de valores) y habían recibido un tratamiento previo con hidroxycarbamida durante una mediana de 3 años aproximadamente. La mayoría de los pacientes (>80%) habían tenido por lo menos dos flebotomías en las 24 semanas previas a la selección.

El criterio de valoración principal (compuesto) del estudio fue la proporción de pacientes que lograron tanto la «ausencia de necesidad de flebotomía» (control del hematocrito) como una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 32 en comparación con el inicio. La «ausencia de necesidad de flebotomía» se definió como «un hematocrito confirmado >45% que sea mayor que el hematocrito inicial en al menos 3 puntos porcentuales, o un hematocrito confirmado >48%, el que sea menor». Los criterios de valoración secundarios clave fueron la proporción de pacientes que cumplían el criterio principal y permanecían sin signos de progresión a la semana 48, y la proporción de pacientes que lograban una remisión hematológica completa a la semana 32.

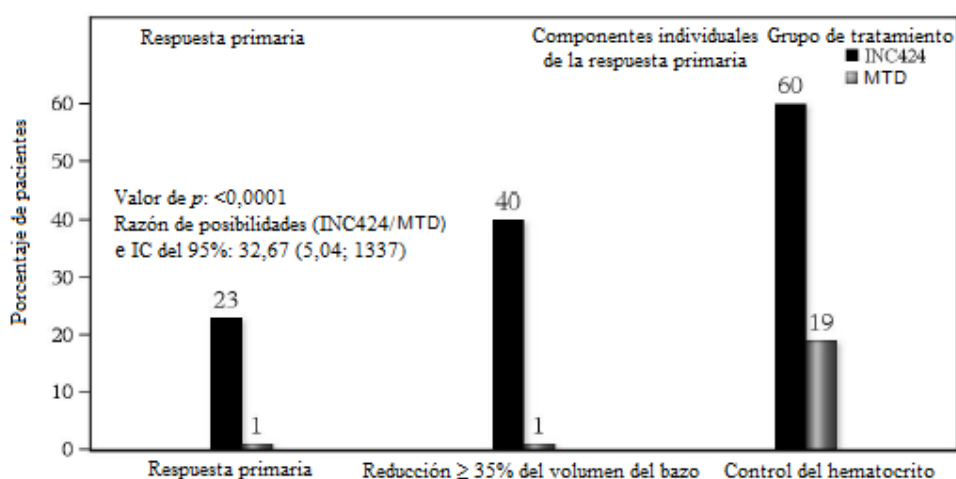
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

El estudio cumplió su objetivo principal y una proporción mayor de pacientes del grupo de Jakavi satisficieron el criterio principal compuesto, así como cada uno de sus componentes. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi (el 23%) que del grupo del MTD (el 0,9%) lograron una respuesta primaria ($p < 0,0001$). Se logró el control del hematocrito en el 60% de los pacientes del grupo de Jakavi y en solo el 18,75% de los pacientes que tomaron el MTD, y se consiguió una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo en el 40% de los pacientes que tomaron Jakavi y en solo el 0,9% de los pacientes del grupo del MTD (Figura 12-3).

También se satisficieron los dos criterios secundarios clave: la proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa fue del 23,6% con Jakavi y del 8,0% con el MTD ($p = 0,0013$), y la proporción de pacientes que lograron una respuesta primaria duradera a la semana 48 fue del 20% con Jakavi y del 0,9% con el MTD ($p < 0,0001$).

Figura 12-3 Pacientes que satisficieron el criterio principal y los componentes del criterio principal a la semana 32



La carga sintomática se evaluó usando la puntuación total de síntomas (TSS) del formulario de evaluación de los síntomas de neoplasias mieloproliferativas (NMP-SAF), un diario electrónico del paciente que contiene preguntas sobre 14 ítems. A la semana 32, el 49% y el 64% de los pacientes del grupo de Jakavi lograron una reducción $\geq 50\%$ en la TSS-14 (TSS basada en 14 ítems) y la TSS-5 (TSS basada en 5 ítems), respectivamente, y solo el 5% y el 11% de los pacientes que recibieron el MTD, respectivamente, lograron tal reducción.

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

Se hicieron análisis adicionales del estudio RESPONSE para evaluar la durabilidad de la respuesta a las semanas 80 y 256 tras la aleatorización. De los 25 pacientes que lograron una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

respuesta primaria a la semana 32, 3 habían presentado progresión a la semana 80, y 6 la habían presentado a la semana 256. La probabilidad de haber mantenido una respuesta desde la semana 32 hasta la semana 80, y desde la semana 32 hasta la semana 256, fue del 92% y del 74%, respectivamente (véase la Tabla 12-3).

Tabla 12-3 Durabilidad de la respuesta primaria en el estudio RESPONSE hasta la semana 256

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Respuesta primaria lograda a la semana 32*, n/N (%)	25/110 (23%)	No corresponde	No corresponde
Pacientes que mantuvieron la respuesta primaria	No corresponde	22/25	19/25
Probabilidad de mantener la respuesta primaria	No corresponde	92%	74%

* Conforme al criterio de valoración compuesto de respuesta primaria: ausencia de necesidad de flebotomía (control del hematocrito) y reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo en comparación con el inicio.

N/A: No corresponde.

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

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

Enfermedad del injerto contra el huésped

En dos estudios de fase III aleatorizados, multicéntricos y sin enmascaramiento se investigó el uso de Jakavi en pacientes mayores de 12 años con EICH aguda (REACH2) o EICH crónica (REACH3) que habían recibido un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (ATCM) y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

presentado una respuesta insuficiente a los corticoesteroides y otros tratamientos sistémicos. La dosis inicial de Jakavi fue de 10 mg dos veces al día.

Enfermedad del injerto contra el huésped aguda en adolescentes y adultos

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

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

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

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

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

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

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

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

La TRG a los 28 días era del 76% para la EICH de grado II, del 56% para la EICH de grado III y del 53% para la EICH de grado IV en el grupo de Jakavi, y del 51% para la EICH de grado II, del 38% para la EICH de grado III y del 23% para la EICH de grado IV en el grupo del MTD.

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

Los resultados globales se presentan en la Tabla 12-4.

Tabla 12-4 Tasa de respuesta global al día 28 en el estudio REACH2

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

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

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

Enfermedad del injerto contra el huésped crónica en adolescentes y adultos

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

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

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

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

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

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

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

El estudio REACH3 cumplió su objetivo principal. La TRG a la semana 24 era más alta en el grupo de Jakavi (49,7%) que en el del MTD (25,6%). Existía una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de p unilateral en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel estratificada $<0,0001$, OR: 2,99; IC del 95%: 1,86; 4,80). Los resultados se presentan en la Tabla 12-5.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 12-5 Tasa de respuesta global el día 1 del ciclo 7 en el estudio REACH3

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

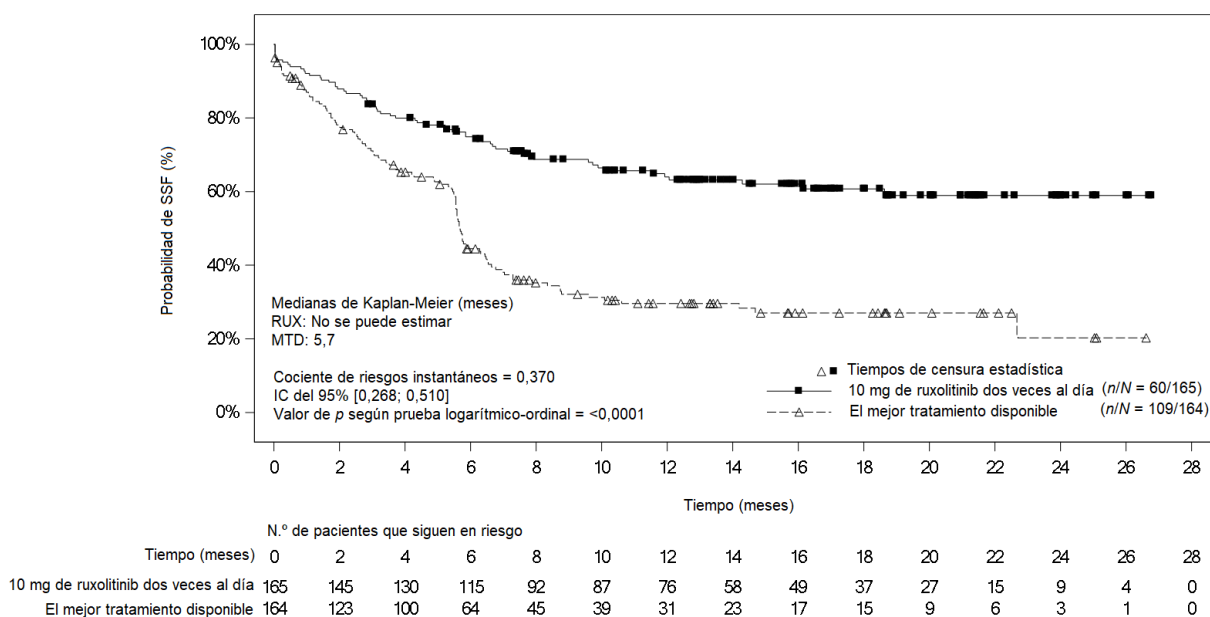
También se satisficieron los dos criterios de valoración secundarios clave. La SSF demostró que Jakavi era superior al MTD de forma estadísticamente significativa (HR: 0,370; IC del 95%: 0,268; 0,510), con una disminución del riesgo del 63% (véase la Figura 12-4). La probabilidad de SSF a los 6 meses (IC del 95%) fue del 74,9% (67,5%; 80,9%) y del 44,5% (36,5%; 52,1%) en los grupos de Jakavi y del MTD, respectivamente. La mayoría de los eventos definitorios de SSF consistieron en «adición o inicio de otro tratamiento sistémico para la EICH crónica». La probabilidad de este evento a los 6 meses fue del 13,5% y del 48,5% en los grupos de Jakavi y del MTD, respectivamente. La tasa de pacientes con respuesta, según una mejoría ≥ 7 puntos de la puntuación total de síntomas respecto a la mLSS inicial, mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0011$) entre los grupos de Jakavi (24,2%) y del MTD (9,8%).

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 12-4 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia sin fracaso



Enfermedad del injerto contra el huésped aguda en pacientes pediátricos

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

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

De los 45 pacientes pediátricos incluidos en REACH4, 13 (el 28,9%) tenían una EICH aguda sin tratamiento previo y 32 (el 71,1%) tenían una EICH aguda con resistencia a los corticoesteroides. Al inicio del estudio, el 64,4% de los pacientes tenían una EICH aguda de grado II, el 26,7% de grado III y el 8,9% de grado IV.

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

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

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

En la Tabla 12-6 se presentan las TRG de todos los pacientes pediátricos tratados con Jakavi (pacientes adolescentes del estudio REACH2 y pacientes pediátricos del estudio REACH4).

Tabla 12-6 Tasa de respuesta global a los 28 días en pacientes pediátricos con enfermedad del injerto contra el huésped aguda

	REACH4				REACH2	REACH4 y 2
	<u>≥12 - <18 años</u> <u>Jakavi</u> <u>10 mg d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>≥6 - <12 años</u> <u>Jakavi</u> <u>5 mg d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>≥2 - <6 años</u> <u>Jakavi</u> <u>4 mg/m²</u> <u>d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>Todos los</u> <u>pacientes</u> <u>n (%)</u>	<u>≥12 - <18 años</u> <u>Jakavi</u> <u>10 mg d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>Total de</u> <u>sujetos</u> <u>pediátricos</u> <u>n (%)</u>
	<u>N = 18</u>	<u>N = 12</u>	<u>N = 15</u>	<u>N = 45</u>	<u>N = 5</u>	<u>N = 50</u>
TRG Día 28	<u>15 (83,3)</u>	<u>10 (83,3)</u>	<u>13 (86,7)</u>	<u>38 (84,4)</u>	<u>4 (80,0)</u>	<u>42 (84,0)</u>
TRG	<u>(62,3; 95,3)</u>	<u>(56,2; 97,0)</u>	<u>(63,7; 97,6)</u>	<u>(72,8; 92,5)</u>	<u>(34,3; 99,0)</u>	<u>(73,0; 91,8)</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

<u>IC del 90%</u>						
<u>RC</u>	<u>8 (44,4)</u>	<u>4 (33,3)</u>	<u>10 (66,7)</u>	<u>22 (48,9)</u>	<u>3 (60,0)</u>	<u>25 (50,0)</u>
<u>RP</u>	<u>7 (38,9)</u>	<u>6 (50,0)</u>	<u>3 (20,0)</u>	<u>16 (35,6)</u>	<u>1 (20,0)</u>	<u>17 (34,0)</u>

Enfermedad del injerto contra el huésped crónica en pacientes pediátricos

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

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

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

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

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

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

La TRG del día 1 del ciclo 7 (criterio principal de valoración de la eficacia) fue del 40,0% (IC del 90%: 27,7; 53,3) en los pacientes pediátricos del estudio REACH5, del 39,3% en los pacientes con resistencia a los corticoesteroides y del 41,2% en los pacientes sin tratamiento previo (Tabla 12-7).

La mejor respuesta global (MRG) definida como el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta global (RC o RP) en cualquier momento hasta el día 1 del ciclo 7 o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg

hasta el comienzo de un tratamiento sistémico adicional para la EICH crónica fue del 82,2% (IC del 90%: 70,2; 90,8) en todos los pacientes pediátricos del estudio REACH5.

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

En la Tabla 12-7 se presentan las TRG de todos los pacientes pediátricos tratados con Jakavi (pacientes adolescentes del estudio REACH3 y pacientes pediátricos del estudio REACH5).

Tabla 12-7 Tasa de respuesta global el día 1 del ciclo 7 en pacientes pediátricos con enfermedad del injerto contra el huésped crónica

	REACH5				REACH3	REACH5 y 3
	<u>≥12 - <18</u> <u>años</u> <u>Jakavi</u> <u>10 mg d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>≥6 - <12</u> <u>años</u> <u>Jakavi</u> <u>5 mg d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>≥2 - <6</u> <u>años</u> <u>Jakavi</u> <u>4 mg/m²</u> <u>d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>Todos los</u> <u>pacientes</u> <u>n (%)</u>	<u>≥12 - <18</u> <u>años</u> <u>Jakavi</u> <u>10 mg d.v.d.</u> <u>n (%)</u>	<u>Total de</u> <u>pacientes</u> <u>pediátricos</u> <u>n (%)</u>
	<u>N = 22</u>	<u>N = 16</u>	<u>N = 7</u>	<u>N = 45</u>	<u>N = 4</u>	<u>N = 49</u>
<u>TRG</u> <u>Día 1 del ciclo 7</u>	<u>8 (36,4)</u>	<u>8 (50,0)</u>	<u>2 (28,6)</u>	<u>18 (40,0)</u>	<u>3 (75,0)</u>	<u>21 (42,9)</u>
<u>TRG (IC del 90%)</u> <u>Día 1 del ciclo 7</u>	<u>(19,6; 56,1)</u>	<u>(27,9; 72,1)</u>	<u>(5,3; 65,9)</u>	<u>(27,7;</u> <u>53,3)</u>	<u>(24,9; 98,7)</u>	<u>(30,8; 55,6)</u>
<u>RC</u>	<u>1 (4,5)</u>	<u>2 (12,5)</u>	<u>1 (14,3)</u>	<u>4 (8,9)</u>	<u>0</u>	<u>4 (8,2)</u>
<u>RP</u>	<u>7 (31,8)</u>	<u>6 (37,5)</u>	<u>1 (14,3)</u>	<u>14 (31,1)</u>	<u>3 (75,0)</u>	<u>17 (34,7)</u>

13 Datos sobre toxicidad preclínica

El ruxolitinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y carcinogenicidad. Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en los estudios de administración repetida fueron la médula ósea, la sangre periférica y los órganos linfoides. En los perros se apreciaron infecciones, que por lo general estaban relacionadas con la inmunodepresión. En un estudio de telemetría en perros se notaron reducciones de la tensión arterial y aumentos de la frecuencia cardíaca, y en otro estudio de la función respiratoria en ratas se observó una disminución del volumen respiratorio por minuto. Las exposiciones (C_{máx} del fármaco libre) alcanzadas con la dosis máxima sin efectos adversos en los estudios de perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la que se alcanza con la dosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día. No se observaron efectos en una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib.

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

Los datos de toxicidad para la función reproductora se indican en el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear. El ruxolitinib no fue mutágeno ni clastógeno. Tampoco fue cancerígeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2 ni en un estudio de 2 años en ratas.

14 Información farmacéutica**Incompatibilidades**

No procede.

Precauciones especiales de conservación**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Jakavi no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: **Noviembre 2023**

Ref.: MT2520131/25

Reg I.S.P. N° F-19701/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg**

Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de conformidad con las normas locales.

Tracking number: N/A ~~(23-Nov-2023)~~