

**Jakavi<sup>®</sup>**  
**(ruxolitinibe)**

Novartis Biociências SA  
Comprimidos

5 mg

15 mg

20 mg

Bula Profissional da Saúde

**JAKAVI®**

ruxolitinibe

**APRESENTAÇÕES**

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

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Jakavi® 5 mg contém 6,60 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 5 mg de ruxolitinibe).

Cada comprimido de Jakavi® 15 mg contém 19,80 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 15 mg de ruxolitinibe).

Cada comprimido de Jakavi® 20 mg contém 26,40 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 20 mg de ruxolitinibe).

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, hiprolose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE****1. INDICAÇÕES****Mielofibrose**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Mielofibrose**

Dois estudos randomizados de Fase 3 (COMFORT-I e COMFORT-II)<sup>2,1</sup> foram conduzidos em pacientes com Mielofibrose (MF) (Mielofibrose Primária (MFP), Mielofibrose Pós-Policitemia Vera (MF-PPV) ou Mielofibrose Pós-Trombocitemia Essencial (MF-PTE)). Nos dois estudos, os pacientes apresentaram esplenomegalia palpável pelo menos 5 cm abaixo da margem costal e categoria de risco intermediário 2 (2 fatores prognósticos) ou alto risco (3 ou mais fatores prognósticos) com base nos Critérios de Consenso do Grupo de Trabalho Internacional (IWG). Os fatores prognósticos que compreendem os critérios do IWG consistem em idade > 65 anos, presença de sintomas constitucionais (perda de peso, febre, sudorese noturna), anemia (hemoglobina < 10 g/dL), leucocitose (história de contagem de leucócitos > 25 x 10<sup>9</sup>/L) e blastos circulantes ≥ 1%. A dose inicial de Jakavi® teve como base a contagem de plaquetas. Pacientes com uma contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm<sup>3</sup> iniciaram Jakavi® 15 mg, duas vezes ao dia, e pacientes com uma contagem de plaquetas > 200.000/mm<sup>3</sup> iniciaram Jakavi® 20 mg, duas vezes ao dia. As doses foram, então, individualizadas com base na tolerabilidade e na eficácia, com doses máximas de 20 mg, duas vezes ao dia, para pacientes com contagens de plaquetas entre 100.000 a ≤ 125.000/mm<sup>3</sup>, de 10 mg, duas vezes ao dia, para pacientes com contagens de plaquetas entre 75.000 a ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>, e de 5 mg, duas vezes ao dia, para pacientes com contagens de plaquetas entre 50.000 a ≤ 75.000/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

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

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

No basal, 34,2% dos pacientes no braço de Jakavi<sup>®</sup> apresentaram anemia de grau 1, 28,8% grau 2, e 7,5% grau 3, enquanto que no braço de BAT 37% apresentaram grau 1, 27,4% grau 2, 13,7% grau 3, e 1,4% grau 4. Trombocitopenia de grau 1 foi encontrada em 8,2% dos pacientes no braço de Jakavi<sup>®</sup> e 9,6% no braço de BAT<sup>1</sup>. As análises de eficácia do objetivo primário no COMFORT-I e COMFORT-II são apresentadas na Tabela 1 abaixo. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi<sup>®</sup> atingiu redução  $\geq 35\%$  no volume do baço desde o basal nos dois estudos em comparação ao placebo no COMFORT-I e melhor terapia disponível no COMFORT-II.

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

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi <sup>®</sup> (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi <sup>®</sup> (n=144)	Melhor Terapia Disponível (n=72)
Intervalos	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de Indivíduos com Volume do Baço Reduzido em $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalos de Confiança de 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	

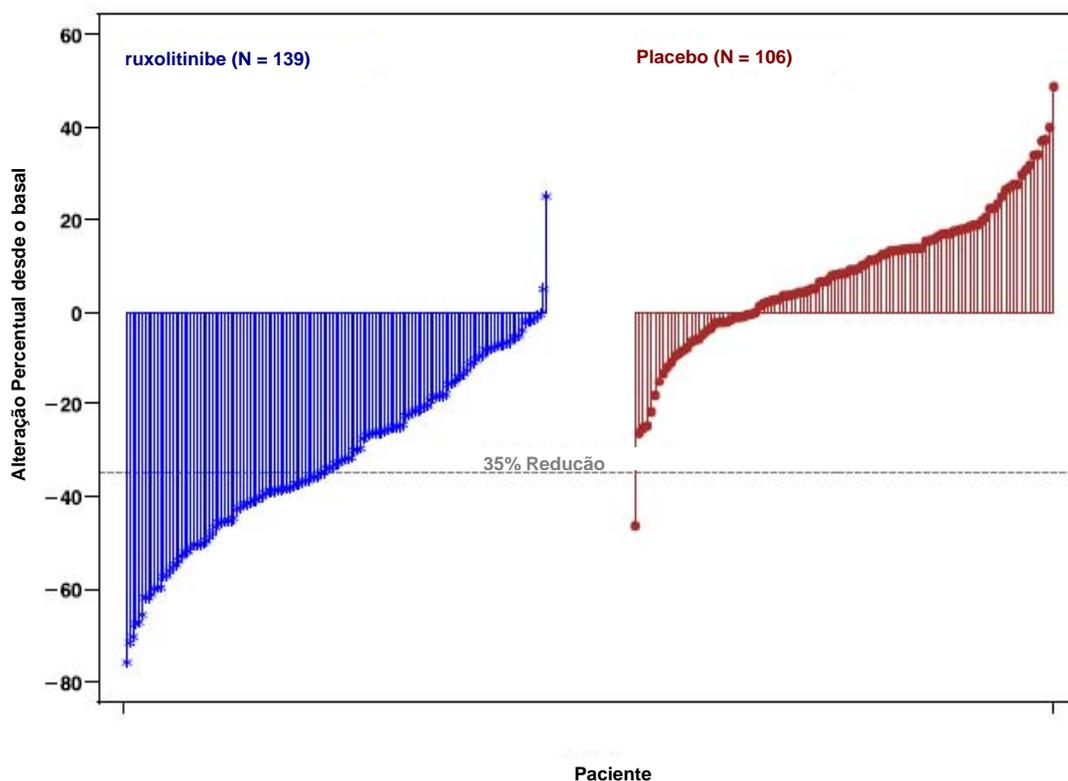
No COMFORT-I, 41,9% dos pacientes no grupo de Jakavi<sup>®</sup> atingiram redução  $\geq 35\%$  no volume do baço

desde o basal em comparação a 0,7% no grupo de placebo na Semana 24. Uma proporção semelhante de pacientes no grupo de Jakavi® atingiu redução  $\geq 50\%$  no comprimento do baço palpável.

No COMFORT-II, 28,5% dos pacientes no grupo de Jakavi® atingiram redução  $\geq 35\%$  no volume do baço desde o basal em comparação a nenhum (0%) no grupo da melhor terapia disponível na Semana 48. Um objetivo secundário foi a proporção de pacientes que atingiu redução  $\geq 35\%$  no volume do baço na Semana 24. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi®, 46 (31,9%) atingiu redução  $\geq 35\%$  no volume do baço desde o basal em comparação a nenhum (0%) paciente no grupo da melhor terapia disponível (valor  $p < 0,0001$ ).

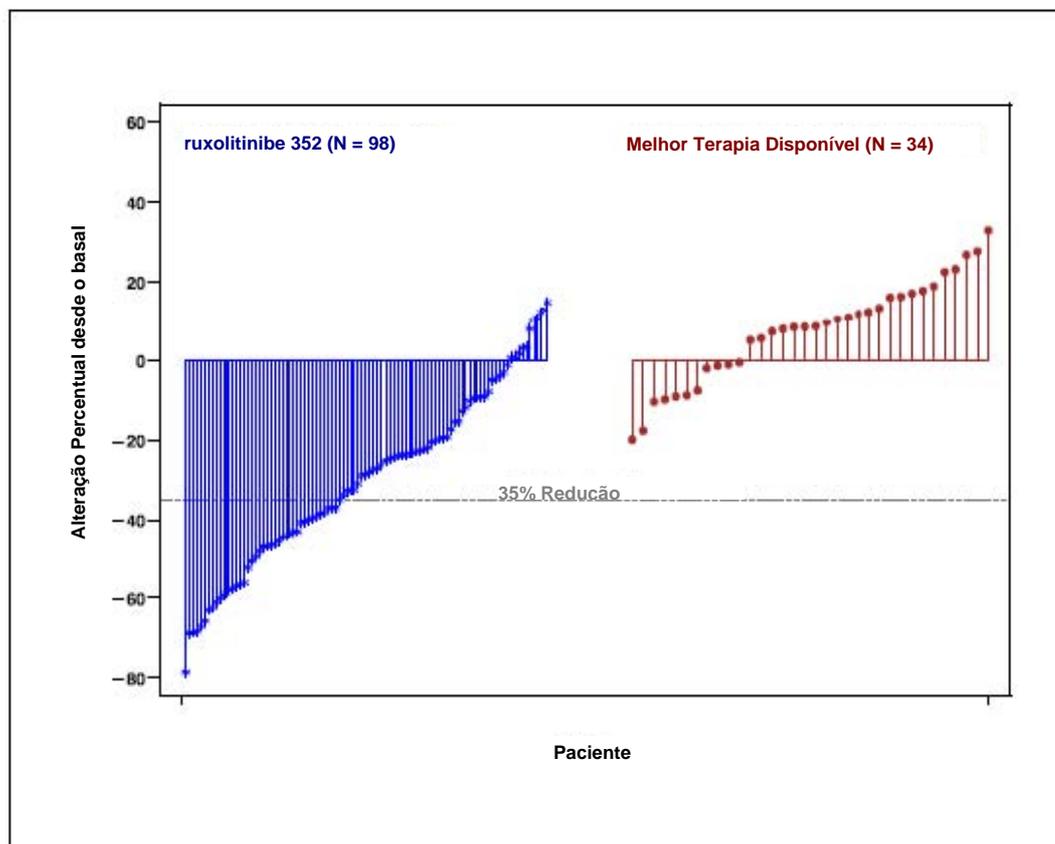
Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi® atingiu redução  $\geq 35\%$  desde o basal no volume do baço independente da presença ou ausência da mutação JAK2V617F ou subtipo da doença (mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera, mielofibrose pós-trombocitemia essencial). A figura 1 apresenta um gráfico em cascata da alteração percentual desde o basal no volume do baço na Semana 24 no COMFORT-I. Entre os 139 pacientes no grupo de Jakavi® que apresentaram as duas avaliações do volume do baço no basal e na Semana 24, todos exceto dois pacientes tiveram algum nível de redução no volume do baço na Semana 24, com redução mediana de 33%. Entre os 106 pacientes no grupo de placebo que apresentaram avaliações do volume do baço no basal e na Semana 24, houve um aumento mediano de 8,5%.

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



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

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



A probabilidade de duração da 1ª redução  $\geq 35\%$  do volume do baço até um aumento de 25% desde o nadir e perda de resposta no COMFORT-I e COMFORT-II é apresentado na Tabela 2 abaixo.<sup>4</sup>

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

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

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

Jakavi® melhora os sintomas relacionados à mielofibrose e qualidade de vida (QOL) em pacientes com MFP,

MF-PPV e MF-PTE. No COMFORT-I, os sintomas de MF foram capturados utilizando-se o diário do Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose Modificado (FASMM) v2.0 como um diário eletrônico, o qual os indivíduos preenchem diariamente. A alteração desde o basal na pontuação total na Semana 24 foi um objetivo secundário neste estudo. Uma proporção significativamente maior de indivíduos no grupo de Jakavi® atingiu melhora  $\geq 50\%$  desde o basal na pontuação total dos sintomas na semana 24 comparado ao grupo placebo (45,9% e 5,3%, respectivamente,  $p < 0,0001$  usando o teste do Qui-quadrado). Uma melhora na qualidade de vida global foi medida pelo EORTC QLQ-C30 no COMFORT-I e no COMFORT-II. COMFORT-I comparou Jakavi® com placebo por 24 semanas e COMFORT-II comparou Jakavi® com a melhor terapia disponível por 48 semanas. No basal, para os dois estudos, as pontuações da subescala individual de EORTC QLQ-C30 para os grupos de Jakavi® e comparador foram similares. Na Semana 24, no COMFORT-I, o grupo de Jakavi® demonstrou uma melhora significativa da saúde global/qualidade de vida do EORTC QLQ-C30 comparado ao grupo de placebo (alteração média de +12,3 e -3,4 para Jakavi® e placebo, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). Na semana 24 e na semana 48, o grupo de Jakavi® no COMFORT-II apresentou uma tendência em direção a uma melhora maior da saúde global/qualidade de vida comparada à melhor terapia disponível, um objetivo exploratório, consistente com os achados do COMFORT-II.

No COMFORT-I, após acompanhamento médio de 34,3 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados no braço ruxolitinibe foi de 27,1% (42 de 155 pacientes) versus 35,1% (54 de 154) dos pacientes randomizados com placebo. Houve uma redução de 31,3% no risco de morte no braço ruxolitinibe quando comparado ao placebo (HR 0,687; IC 95% 0,459-1,029;  $p = 0,0668$ )<sup>3</sup>. No COMFORT-II, após acompanhamento médio de 34,7 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados com ruxolitinibe foi de 19,9% (29 de 146 pacientes) versus 30,1% (22 de 73 pacientes) em pacientes randomizados com melhor terapia disponível (MTD). Houve uma redução no risco de morte de 52% no braço ruxolitinibe comparado ao braço MTD (HR 0,48; IC 95% 0,28-0,85;  $p = 0,009$ )<sup>3</sup>.

#### Referências bibliográficas

1. CINC424A2352 (INCB 18424-352): A Randomized Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Compared to Best Available Therapy in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF).
2. INCB 18424-351: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post Polycythemia-Vera Myelofibrosis (PPV-MF) or Post Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF).
3. 2.5 Clinical Overview. Treatment of adult patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). Novartis, 17-Oct-2013.
4. 2.5 Clinical Overview - Ruxolitinib (INC424/INCB18424). May 2011.
5. Mesa R. et al. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. JCO, 2013 (10): 1285-92.
6. Mesa R et al. Comparison of placebo and BAT for the treatment of MF in the phase 3 COMFORT studies. Haematologica, 2014, 99, 92, 292-8.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** Inibidor de proteína-quinase. **Código ATC proposto:** LO1XE-18.

#### Propriedades farmacodinâmicas

O ruxolitinibe inibe a fosforilação de STAT3 induzida por citocina no sangue total de indivíduos sadios e pacientes com MF. O ruxolitinibe resultou na inibição máxima da fosforilação de STAT3 2 horas após a dosagem, e retornou praticamente para o valor basal em 8 horas, tanto em indivíduos sadios quanto em pacientes com mielofibrose, não indicando nenhum acúmulo de metabólitos originais ou ativos.

Elevações do basal nos marcadores inflamatórios associados à sintomas constitucionais como TNF $\alpha$ , IL-6, e CRP em indivíduos com MF haviam diminuído após o tratamento com ruxolitinibe. Pacientes com mielofibrose não se tornaram refratários aos efeitos farmacodinâmicos do tratamento com ruxolitinibe com o passar do tempo.

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

### **Mecanismo de ação**

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases Associadas (JAKs) JAK1 e JAK2 (valores de  $IC_{50}$  de 3,3 nM e 2,8 nM para as enzimas JAK1 e JAK2, respectivamente). Elas medem a sinalização de uma série de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e função imune. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de STATs (transdutores de sinais e ativadores da transcrição) para receptores da citocina, ativação e localização subsequente de STATs para o núcleo, levando à modulação da expressão do gene. A desregulação da via JAK-STAT tem sido associada à vários cânceres e aumento da proliferação e sobrevida de células malignas.

A mielofibrose (MF) é neoplasia mieloproliferativa (NMP) conhecida por estar associada à sinalização desregulada da JAK1 e JAK2. Acredita-se que a base para a desregulação inclua níveis altos de citocinas circulantes que ativam a via JAK-STAT, mutações de ganho de função, tais como JAK2V617F e silenciamento dos mecanismos regulatórios negativos. Pacientes com MF exibem sinalização da JAK desregulada, independente do estado mutacional da JAK2V617F.

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

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **- Absorção**

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

#### **- Distribuição**

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

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

#### **- Eliminação**

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

**- Linearidade/não linearidade**

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

**Populações especiais****- Efeitos da idade, sexo ou raça**

Baseado em estudos com indivíduos saudáveis, não foram observadas diferenças relevantes na farmacocinética do ruxolitinibe com relação ao sexo e a raça. Na avaliação farmacocinética da população de pacientes com mielofibrose não havia nenhuma relação aparente entre o clearance oral e a idade ou raça do paciente. O clearance foi de 17,7 L/h em mulheres e 22,1 L/h em homens, com 39% de variabilidade interindividual em pacientes com mielofibrose. .

**- Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia do Jakavi<sup>®</sup> em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

**- Insuficiência renal**

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

**- Insuficiência hepática**

Após uma dose única de ruxolitinibe de 25 mg em pacientes com vários graus de comprometimento hepático, a farmacocinética e a farmacodinâmica do ruxolitinibe foram avaliadas. A AUC média para ruxolitinibe foi elevada em pacientes com comprometimento hepático leve, moderado e grave em 87%, 28% e 65%, respectivamente, comparado a pacientes com função hepática normal, e não indicou nenhuma relação óbvia com o grau de comprometimento hepático baseado nas pontuações de Child-Pugh. A meia-vida de eliminação terminal foi prolongada em pacientes com comprometimento hepático comparada a controles saudáveis (4,1 – 5,0 horas versus 2,8 horas). Uma redução da dose é recomendada para pacientes com comprometimento hepático (vide “Posologia e modo de usar”).

**Dados de segurança pré-clínico**

O ruxolitinibe foi avaliado em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e um estudo de carcinogenicidade. Órgãos alvo associados à ação farmacológica do ruxolitinibe em estudos de dose repetida incluem a medula óssea, sangue periférico e tecidos linfóides. Infecções geralmente associadas à imunossupressão foram observadas em cães. Reduções adversas na pressão arterial, juntamente com aumentos na frequência cardíaca, foram observadas em um estudo de telemetria em cães, e uma redução adversa no volume minuto foi observada em um estudo respiratório em ratos. As margens (baseadas na C<sub>máx</sub> não ligada) no nível não adverso em estudos com cães e ratos foram 15,7 vezes e 10,4 vezes maiores, respectivamente, do que a dose diária máxima recomendada para humanos de 25 mg duas vezes ao dia. Não foram observados efeitos em uma avaliação dos efeitos neurofarmacológicos do ruxolitinibe.

O ruxolitinibe não foi teratogênico, mas foi associado a aumentos na perda pós-implantação e reduções nos pesos fetais. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, não houve achados adversos quanto a índices de fertilidade e sobrevivência materna e embrionária, crescimento e parâmetros de desenvolvimento. O ruxolitinibe não foi mutagênico ou clastogênico. O ruxolitinibe não foi carcinogênico no modelo de camundongo transgênico Tg.rasH2.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Jakavi<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### **Redução na contagem de células sanguíneas**

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

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

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

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

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

Neutropenia (Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) < 500/mm<sup>3</sup>) foi, em geral, reversível e gerenciada com a interrupção temporária de Jakavi<sup>®</sup> (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

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

### **Infecções**

Os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolver infecções bacterianas, micobacterianas, fúngicas e virais graves. Tuberculose foi relatada em pacientes recebendo Jakavi<sup>®</sup> para mielofibrose. Deve-se ficar atento à possibilidade de tuberculose latente ou ativa. A terapia com Jakavi<sup>®</sup> não deve ser iniciada até que as infecções graves sejam resolvidas. Os médicos devem observar cuidadosamente os pacientes que recebem Jakavi<sup>®</sup> quanto a sinais e sintomas de infecções e iniciar o tratamento apropriado imediatamente (vide “Reações adversas”).

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

### **Herpes zoster**

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

### **Leucoencefalopatia multifocal progressiva**

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) foi relatada com o tratamento com ruxolitinibe para mielofibrose.

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

### **Câncer de pele não melanoma**

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

### **Populações especiais**

#### **- Insuficiência renal**

A dose inicial de Jakavi<sup>®</sup> deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal grave. Para pacientes com doença renal em estágio terminal em diálise, a dose inicial deve ter como base as contagens de plaquetas, para pacientes com MF, enquanto que a dose inicial recomendada é uma dose única de 10 mg para pacientes com PV. As doses subsequentes para pacientes com MF ou PV devem ser administradas apenas nos dias de hemodiálise após cada sessão de diálise. Outras modificações de dose devem ser baseadas na segurança e na eficácia do medicamento (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas - Populações especiais”).

#### **- Insuficiência hepática**

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

### **Interações**

Caso Jakavi<sup>®</sup> tenha que ser administrado concomitantemente com potentes inibidores da CYP3A4 ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (e.x. fluconazol), a dose deve ser reduzida em aproximadamente 50% (para a frequência de monitoramento, vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

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

### **Efeitos de retirada**

Após interrupção ou suspensão de Jakavi<sup>®</sup>, os sintomas de MF podem reaparecer durante um período de aproximadamente uma semana. Registraram-se casos de pacientes que descontinuaram Jakavi<sup>®</sup> nos quais persistiram mais acontecimentos graves, particularmente em presença de doença intercorrente aguda. Não foi estabelecido se a suspensão abrupta de Jakavi<sup>®</sup> contribuiu para estes acontecimentos. Exceto no caso da necessidade de suspensão abrupta, pode considerar-se a redução gradual da dose de Jakavi<sup>®</sup>, apesar do benefício da redução não estar comprovado.

### **Gravidez e lactação**

#### **- Mulheres com potencial para engravidar**

Mulheres com potencial para engravidar devem tomar as precauções apropriadas para evitar a gravidez durante o tratamento.

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

#### **- Gravidez**

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre Jakavi<sup>®</sup> em mulheres grávidas.

Estudos de desenvolvimento embrionofetal com ruxolitinibe em ratos e coelhos não indicaram teratogenicidade. O ruxolitinibe foi embriotóxico e fetotóxico em ratos (casos de aumento na perda pós-implantação e pesos fetais reduzidos) (vide “Dados de segurança pré-clínico”).

O risco potencial para humanos é desconhecido. O uso de Jakavi<sup>®</sup> durante a gravidez não é recomendado.

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

**Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **- Lactação**

Mulheres que estão tomando Jakavi<sup>®</sup> não devem amamentar.

Em ratos lactantes, o ruxolitinibe e/ou seus metabólitos foram excretados no leite em uma concentração 13 vezes maior que a concentração plasmática materna. Não se sabe se Jakavi<sup>®</sup> é excretado no leite materno.

#### **- Fertilidade**

Não existem dados em humanos sobre o efeito de ruxolitinibe na fertilidade. Em estudos com animais, não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou capacidade reprodutiva de ratos machos e fêmeas. Em um estudo pré e pós-natal em ratos, a fertilidade na primeira ninhada também não foi afetada (vide “Dados de segurança pré-clínico”).

#### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

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

**Aviso: este medicamento contém LACTOSE.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Agentes que podem alterar a concentração plasmática de ruxolitinibe**

- **Inibidores potentes da CYP3A4** (tais como boceprevir, telaprevir, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol, mas não limitado a esses): em indivíduos sadios recebendo cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, com 200 mg duas vezes ao dia por quatro dias, a AUC de Jakavi<sup>®</sup> aumentou em 91% e a meia-vida foi prolongada de 3,7 para 6,0 horas.

Ao administrar Jakavi<sup>®</sup> com inibidores potentes da CYP3A4, a dose diária total de Jakavi<sup>®</sup> deve ser reduzida em aproximadamente 50%.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à citopenias e a dose titulada com base na segurança e na eficácia (vide “Posologia e modo de usar”).

- **Inibidores leves ou moderados da CYP3A4** (tais como ciprofloxacina, eritromicina, atazanavir, diltiazem, cimetidina, mas não limitado a esses): em indivíduos sadios recebendo eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, a 500 mg duas vezes ao dia por quatro dias, houve um aumento de 27% na AUC de Jakavi<sup>®</sup>.

Não é recomendado nenhum ajuste de dose quando Jakavi<sup>®</sup> é coadministrado com inibidores leves ou moderados da CYP3A4 (ex.: eritromicina). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à citopenias ao iniciar uma terapia com um inibidor moderado da CYP3A4.

- **Inibidores duplos moderados da CYP2C9 e CYP3A4** (e.x. fluconazol): com base na modelagem de silício, está previsto um aumento na AUC de ruxolitinibe de 2,9 vezes e 4,3 vezes quando coadministrado com 200 mg ou 400 mg de fluconazol, respectivamente. Uma redução da dose de 50% deve ser considerada quando utilizar medicamentos que são inibidores duplos das enzimas CYP2C9 e CYP3A4. Evite o uso concomitante de Jakavi<sup>®</sup> com doses de fluconazol superiores a 200 mg por dia.

- **Indutores da CYP3A4** (tais como carbamazepina, fenobarbital e outros antiepiléticos, fenitoína, rifampicina, erva de São João (*Hypericum perforatum*), mas não limitado a esses): após início de um indutor

da CYP3A4, nenhum ajuste de dose é recomendado. Aumentos graduais na dose de Jakavi<sup>®</sup> podem ser considerados se a eficácia da terapia diminuir durante o tratamento com um indutor da CYP3A4.

Em indivíduos sadios recebendo rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a 600 mg uma vez ao dia por 10 dias, a AUC de Jakavi<sup>®</sup> após uma única dose diminuiu em 71% e a meia-vida diminuiu de 3,3 para 1,7 horas. A quantidade relativa de metabólitos ativos aumentou em relação ao composto original.

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

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

#### **Interações estudadas com outros medicamentos**

- Substratos da CYP3A4:

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

- Contraceptivos orais:

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

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

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

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

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

#### **Aspecto físico**

Jakavi<sup>®</sup> é fornecido em comprimidos.

Os comprimidos de 5 mg são redondos e brancos, os de 15 mg são ovais e brancos e os de 20 mg são alongados e brancos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

##### **Método de administração**

Jakavi<sup>®</sup> é administrado oralmente e pode ser administrado com ou sem alimento.

##### **Instruções de monitoramento**

- **Contagens de células sanguíneas (hemograma completo):** uma contagem de células sanguíneas deve ser realizada antes do início da terapia com Jakavi<sup>®</sup>.

Os hemogramas completos devem ser monitorados a cada 2 a 4 semanas até que as doses se estabilizem e, então, conforme for clinicamente indicado (vide “Advertências e precauções”).

##### **Dose inicial**

A dose inicial recomendada de Jakavi<sup>®</sup> em mielofibrose é de 15 mg administradas oralmente, duas vezes ao dia, para pacientes com uma contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm<sup>3</sup> e 20 mg, duas vezes ao dia, para pacientes com uma contagem de plaquetas > 200.000/mm<sup>3</sup>.

Há informações limitadas para se recomendar uma dose inicial para pacientes com contagens de plaquetas entre 50.000/mm<sup>3</sup> e 100.000/mm<sup>3</sup>. A dose máxima inicial recomendada nestes pacientes é de 5 mg, duas vezes ao dia, e os pacientes devem ser cuidadosamente titulados.

#### **Modificações da dose**

As doses devem ser tituladas com base na segurança e eficácia. O tratamento deve ser interrompido para contagens de plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> ou contagens de neutrófilos absolutos menores que 500/mm<sup>3</sup>. Após a recuperação do hemograma acima desses níveis, a dosagem pode ser reiniciada a 5 mg, duas vezes ao dia, e gradualmente aumentada com base no monitoramento cuidadoso do hemograma.

As reduções da dose devem ser consideradas se as contagens de plaquetas diminuírem para abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup> com o objetivo de evitar interrupções de dose por trombocitopenia.

Se a eficácia for considerada insuficiente e as contagens sanguíneas forem adequadas, doses podem ser aumentadas até no máximo 5 mg, duas vezes ao dia, até a dose máxima de 25 mg, duas vezes ao dia.

A dose inicial não deve ser aumentada nas primeiras quatro semanas de tratamento e, depois disso, não mais frequentemente do que em intervalos de 2 semanas.

A dose máxima de Jakavi<sup>®</sup> é de 25 mg, duas vezes ao dia.

Se uma dose for esquecida, o paciente não deve tomar uma dose adicional, mas deverá tomar a próxima dose prescrita normalmente.

O tratamento deve continuar enquanto a relação benefício/risco continuar positiva.

#### **Ajuste da dose em caso de uso concomitante com inibidores potentes da CYP3A4:**

Quando Jakavi<sup>®</sup> é administrado com inibidores potentes da CYP3A4 ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (e.x. fluconazol), a dose diária total de Jakavi<sup>®</sup> deve ser reduzida em aproximadamente 50% tanto pela redução na dose de duas vezes ao dia, ou reduzindo a frequência da dose para uma dose diária única correspondente quando a dosagem diária de duas vezes ao dia não for possível. Evite o uso concomitante de Jakavi<sup>®</sup> e fluconazol em doses superiores a 200 mg por dia (veja “Interações Medicamentosas”).

O monitoramento mais frequente dos parâmetros hematológicos e sinais e sintomas clínicos relacionados à reações adversas ao Jakavi<sup>®</sup> é recomendado com o início de um potente inibidor da CYP3A4 ou um inibidor duplo moderado das enzimas CYP2C9 e CYP3A4.

#### **Populações especiais**

##### **- Insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina (Clcr) menor que 30 mL/min), a dose inicial recomendada baseada na contagem de plaquetas para pacientes com mielofibrose (MF) deve ser reduzida em aproximadamente 50%. Os pacientes diagnosticados com insuficiência renal grave recebendo Jakavi<sup>®</sup> devem ser cuidadosamente monitorados e podem precisar ter suas doses reduzidas para evitar reações adversas ao medicamento.

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

##### **- Insuficiência hepática**

Em pacientes com qualquer comprometimento hepático, a dose inicial recomendada baseada na contagem de plaquetas deve ser reduzida em aproximadamente 50%. Os pacientes diagnosticados com insuficiência hepática enquanto receberem Jakavi<sup>®</sup> devem ser cuidadosamente monitorados e podem precisar ter suas doses reduzidas para evitar reações adversas ao medicamento.

##### **- Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia de Jakavi<sup>®</sup> em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

##### **- Pacientes geriátricos**

Não é recomendado nenhum ajuste adicional na dose para pacientes idosos.

**- Descontinuação do tratamento**

O tratamento deve ser mantido enquanto a relação benefício-risco se mantiver positiva. Contudo, o tratamento deve ser interrompido após 6 meses do início do tratamento na ausência de redução do tamanho do baço ou melhoria dos sintomas.

Recomenda-se que, em pacientes que tenham demonstrado algum grau de melhoria clínica, a terapia com Jakavi® seja interrompida caso seja observado um aumento no comprimento do baço de 40% em relação ao tamanho inicial (aproximadamente equivalente a um aumento de 25% no volume do baço) e já não ocorra uma melhoria tangível nos sintomas relacionados à doença.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS****Resumo do perfil de segurança**

A avaliação de segurança foi baseada em um total de 855 pacientes (com mielofibrose) recebendo Jakavi® nos estudos de fase 2 e 3.

**Mielofibrose:**

No período randomizado de dois estudos pivotais COMFORT-I e COMFORT-II, pacientes tiveram uma duração mediana de exposição ao Jakavi® de 10,8 meses (variação de 0,3 a 23,5 meses). A maioria dos pacientes (68,4%) foi tratada por pelo menos 9 meses. Dos 301 pacientes, 111 (36,9%) apresentavam contagens de plaquetas no basal entre 100.000/mm<sup>3</sup> e 200.000/mm<sup>3</sup>, e 190 (63,1%) apresentavam uma contagem de plaquetas no basal > 200.000/mm<sup>3</sup>.

Nestes estudos clínicos, a descontinuação devido à reações adversas, independentemente da causalidade, foi observada em 11,3% dos pacientes.

As reações adversas ao medicamento relatadas com mais frequência foram trombocitopenia e anemia.

Reações adversas hematológicas (qualquer grau de CTCAE) incluíram anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) e neutropenia (16,6%).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia são efeitos relacionados à dose.

As três reações adversas não hematológicas mais frequentes foram hematoma (21,6%), tontura (15,3%) e cefaleia (14,0%).

As três anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes foram elevação da alanina aminotransferase (27,2%), elevação do aspartato aminotransferase (19,9%) e hipercolesterolemia (16,9%).

Segurança a longo prazo: como esperado em um tempo de acompanhamento prolongado, a frequência acumulada de algumas reações adversas aumentou na avaliação dos 3 anos de dados de segurança do acompanhamento (duração média da exposição de 33,4 meses para o COMFORT-I e COMFORT-II para os pacientes inicialmente randomizados para ruxolitinibe) dos 457 pacientes com mielofibrose tratados com ruxolitinibe durante os períodos randomizados e de extensão dos dois estudos pivotais de fase 3. Esta avaliação incluiu dados de pacientes que inicialmente foram randomizados com ruxolitinibe (n=301) e de pacientes que receberam ruxolitinibe após cruzamento do braço tratamento controle (n=156). Com esses dados atualizados, a descontinuação do tratamento devido à reações adversas foi observada em 21,4% dos pacientes tratados com ruxolitinibe.

**Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos**

As reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos (Tabela 3) estão relacionadas de acordo com a classe de sistema de órgão do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas ao medicamento são classificadas pela frequência, com as reações mais frequentes aparecendo primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na convenção a seguir (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

No programa de estudos clínicos, a gravidade das reações adversas aos medicamentos foi avaliada com base nos Critérios de Terminologia Comum para Reações Adversas (CTCAE) que definem como grau 1 = leve, grau 2 = moderada, grau 3 = grave e grau 4 = ameaça à vida ou incapacitante.

**Tabela 3 - Relatos de categoria de frequência das reações adversas notificadas nos estudos de fase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II)**

<b>Reações adversas ao medicamento e Grau CTCAE<sup>3</sup></b>	<b>Categoria de frequência para pacientes MF</b>
<b>Infecções e infestações</b>	
Infecções do trato urinário <sup>1</sup>	Muito comum
Herpes zoster <sup>1</sup>	Comum
Tuberculose*	Incomum
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>	
Anemia <sup>2</sup>	
CTCAE <sup>1</sup> grau 4 (< 6,5 g/dL)	Muito comum
CTCAE grau 3 (< 8,0 – 6,5 g/dL)	Muito comum
Qualquer grau CTCAE	Muito comum
Trombocitopenia <sup>2</sup>	
CTCAE grau 4 (< 25.000/mm <sup>3</sup> )	Comum
CTCAE grau 3 (50.000 – 25.000/mm <sup>3</sup> )	Comum
Qualquer grau CTCAE	Muito comum
Neutropenia <sup>2</sup>	
CTCAE grau 4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Comum
CTCAE grau 3 (< 1.000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Comum
Qualquer grau CTCAE	Muito comum
Sangramento (qualquer sangramento incluindo intracraniano e sangramento gastrointestinal, hematoma e outros sangramentos)	Muito comum
Sangramento intracraniano	Comum
Sangramento gastrointestinal	Comum
Hematomas	Muito comum
Outros sangramentos (incluindo epistaxe, sangramento pós-intervencional e hematuria)	Comum
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>	
Ganho de peso <sup>1</sup>	Muito comum
Hipercolesterolemia <sup>2</sup>	
CTCAE grau 1 e 2	Muito comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Tontura <sup>1</sup>	Muito comum
Cefaleia <sup>1</sup>	Muito comum
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Flatulência <sup>1</sup>	Comum
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Elevação da alanina aminotransferase <sup>2</sup>	
CTCAE grau 3 (> 5 x – 20 x LSN)	Comum
Qualquer grau CTCAE	Muito comum
Elevação do aspartato aminotransferase <sup>2</sup>	
Qualquer grau CTCAE	Muito comum
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
Hematoma <sup>1</sup>	Muito comum

<sup>1</sup> A frequência baseia-se nos dados de reações adversas.

<sup>2</sup> A frequência baseia-se nos valores laboratoriais.

<sup>3</sup> Critérios de Terminologia Comum para Reações Adversas (CTCAE) Versão 3.0.

Grau 1 = leve, Grau 2 = moderada, Grau 3 = grave, Grau 4 = ameaça à vida ou incapacitante.

LSN = limite superior de normalidade.

\* Frequência baseia-se em todos os pacientes expostos ao ruxolitinibe nos estudos clínicos (N=4.755).

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

### **Descrição de algumas reações adversas ao medicamento**

#### **Anemia**

Em estudos clínicos de MF de fase 3, o tempo mediano até o início da primeira anemia de grau CTCAE 2 ou maior foi de 1,5 meses. Um paciente (0,3%) descontinuou o tratamento em decorrência da anemia.

Em pacientes recebendo Jakavi<sup>®</sup>, reduções médias na hemoglobina atingiram um nadir de aproximadamente 15 a 20 g/L abaixo do basal após 8 a 12 semanas de terapia e, então, gradualmente se recuperaram até atingir um novo estado de equilíbrio que foi aproximadamente 10 g/L abaixo do basal. Este padrão foi observado em pacientes independente de terem recebido transfusão durante a terapia.

No estudo randomizado, controlado por placebo (COMFORT-I), 59,4% dos pacientes tratados com Jakavi<sup>®</sup> e 37,1% dos pacientes que receberam placebo receberam transfusões de hemácias durante o tratamento randomizado. No estudo COMFORT-II, a taxa de transfusões de concentrados de hemácias foi de 51,4% no braço de Jakavi<sup>®</sup> e 38,4% no braço de melhor terapia disponível (BAT).

#### **Trombocitopenia**

Em estudos clínicos de MF de fase 3, em pacientes que desenvolveram trombocitopenia de grau 3 ou 4, o tempo mediano até o início foi de aproximadamente 8 semanas. A trombocitopenia foi, em geral, reversível com a redução ou interrupção da dose. O tempo mediano para a recuperação das contagens de plaqueta acima de 50.000/mm<sup>3</sup> foi de 14 dias. Durante o período randomizado as transfusões de plaquetas foram feitas para 4,5% dos pacientes recebendo Jakavi<sup>®</sup> e para 5,8% dos pacientes recebendo os regimes de controle. A descontinuação do tratamento em razão da trombocitopenia ocorreu em 0,7% dos pacientes recebendo Jakavi<sup>®</sup> e 0,9% dos pacientes recebendo os regimes de controle. Pacientes com uma contagem de plaquetas de 100.000/mm<sup>3</sup> a 200.000/mm<sup>3</sup> antes de iniciar com Jakavi<sup>®</sup> apresentaram uma frequência maior de trombocitopenia de grau 3 ou 4 quando comparados a pacientes com contagens de plaquetas > 200.000/mm<sup>3</sup> (64,2% versus 35,4%).

#### **Neutropenia**

Em estudos clínicos de MF de fase 3, em pacientes que desenvolveram neutropenia de grau 3 ou 4, o tempo mediano até o início foi de 12 semanas. Durante o período randomizado dos estudos, a interrupção ou reduções da dose em decorrência de neutropenia foram relatadas em 1% dos pacientes e 0,3% dos pacientes descontinuaram o tratamento em decorrência de neutropenia.

#### **Sangramento**

Nos estudos clínicos principais de fase 3 em MF foram comunicados eventos de sangramento (incluindo intracranianos e gastrointestinais, hematomas e outros eventos de sangramento) em 32,6% dos pacientes expostos a Jakavi<sup>®</sup> e 23,2% dos pacientes expostos aos tratamentos de referência (placebo ou melhor terapêutica disponível). A frequência de eventos de grau 3-4 foi semelhante nos pacientes tratados com Jakavi<sup>®</sup> ou com tratamentos de referência (4,7% versus 3,1%). A maior parte dos pacientes com eventos de sangramento durante o tratamento notificaram hematomas (65,3%). Os hematomas foram mais frequentemente notificados em pacientes expostos a Jakavi<sup>®</sup> comparativamente aos tratamentos de referência (21,3% versus 11,6%). Foi notificado sangramento intracraniano em 1% dos pacientes expostos a Jakavi<sup>®</sup> e em 0,9% dos expostos aos tratamentos de referência. Foi notificado sangramento gastrointestinal em 5,0% dos pacientes expostos a Jakavi<sup>®</sup> comparativamente com 3,1% dos expostos aos tratamentos de referência.

Foram notificados outros eventos de sangramento (incluindo acontecimentos como epistaxe, sangramento pós-intervencional e hematúria) em 13,3% dos pacientes tratados com Jakavi<sup>®</sup> e em 10,3% dos tratados com tratamentos de referência.

#### **Infecções**

Em estudos clínicos de MF de fase 3, infecção do trato urinário de grau 3 ou 4 foi relatada para 1,0% dos pacientes, herpes zoster em 4,3% e tuberculose em 1,0%. Em estudos clínicos de fase 3 foi notificada sepses em 3,0% dos pacientes. Um acompanhamento prolongado dos pacientes tratados com Jakavi<sup>®</sup> não revelou tendência para aumento da taxa de sepses ao longo do tempo.

Nos estudos clínicos de fase 3, herpes zoster de grau 3 ou 4 foi relatada em 1 paciente.

#### **Aumento da pressão arterial sistólica**

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

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Não há antídoto conhecido para superdose de Jakavi<sup>®</sup>. Doses únicas de até 200 mg foram administradas com tolerabilidade aguda aceitável. Doses repetidas mais altas do que a recomendada estão associadas à mielossupressão elevada, incluindo leucopenia, anemia e trombocitopenia. O tratamento de suporte apropriado deve ser administrado.

Não se espera que a hemodiálise aumente a eliminação do Jakavi<sup>®</sup>.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0068.1121

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

#### **Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

---

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/10/2015.**



CDS 06.05.15  
2015-PSB/GLC-0744-s  
VPS1

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/03/2016	NA	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	0211966/14-2	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	26/10/2015	NA	VP1	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							NA	VPS1	- 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60