



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3626-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 25 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-004683-18-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004683-18-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JAKAVI / RUXOLITINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, RUXOLITINIB 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg; aprobada por Certificado N° 57.074.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JAKAVI / RUXOLITINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, RUXOLITINIB 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-00233251-APN-DERM#ANMAT; e

información para el paciente obrante en el documento IF-2019-00234499-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.074, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

1-0047-0000-004683-18-2

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.25 12:39:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIIT 30715117584
Date: 2019.04.25 12:39:54 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

JAKAVI®
RUXOLITINIB

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada comprimido de Jakavi® 5 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 6.60 mg de fosfato de ruxolitinib)..... 5 mg
Lactosa monohidratada 71.45 mg, celulosa microcristalina 68.35, carboximetilalmidón de sodio 4.80 mg, hidroxipropilcelulosa 3.20 mg, povidona 3.20 mg, sílice coloidal anhidra 1.60 mg, estearato de magnesio 0.80 mg.

Cada comprimido de Jakavi® 10 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 13.20 mg de fosfato de ruxolitinib)..... 10 mg
Excipientes: Lactosa monohidratada 142.90 mg, celulosa microcristalina 136.70, carboximetilalmidón de sodio 9.60 mg, hidroxipropilcelulosa 6.40 mg, povidona 6.40 mg, sílice coloidal anhidra 3.20 mg, estearato de magnesio 1.60 mg.

Cada comprimido de Jakavi® 15 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 19.80 mg de fosfato de ruxolitinib).....15 mg
Lactosa monohidratada 214.35 mg, celulosa microcristalina 205.05 mg, carboximetilalmidón de sodio 14.40 mg, hidroxipropilcelulosa 9.60 mg, povidona 9.60 mg, sílice coloidal anhidra 4.80 mg, estearato de magnesio 2.40 mg.

Cada comprimido de Jakavi® 20 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 26.40 mg de fosfato de ruxolitinib).....20 mg
Lactosa monohidratada 285.80 mg, celulosa microcristalina 273.40 mg, carboximetilalmidón de sodio 19.20 mg, hidroxipropilcelulosa 12.80 mg, povidona 12.80 mg, sílice coloidal anhidra 6.40 mg, estearato de magnesio 3.20 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Inhibidor de protein quinasa. Cód. ATC: L01X E18

INDICACIONES

Mielofibrosis

Jakavi® está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

- 1 -

Novartis Argentina S.A.
IF-2019-00233251-APN-
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado



Policitemia vera

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción (MA)

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas de la familia Jano (JAK) JAK1 y JAK2 (valores de CI_{50} de 3,3 nM y 2,8 nM para las enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Dichas quinasas median la transducción de señales iniciada por varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. La transducción de señales vía JAK implica la incorporación de STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a los receptores de las citoquinas y la activación y el traslado posterior de los STAT al núcleo celular, donde modulan la expresión génica. La desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas y a una mayor proliferación y sobrevida de células malignas. Se sabe que la mielofibrosis (MF) y la Policitemia Vera son neoplasias mieloproliferativas (NMP) asociada a la desregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Se cree que la base de la desregulación radica en las concentraciones elevadas de citoquinas circulantes, que activan la vía JAK-STAT, las mutaciones de ganancia de función, como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos de regulación negativa. Los pacientes con mielofibrosis presentan una desregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, independientemente del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F. Más del 95% de los pacientes con policitemia vera tienen mutaciones activadoras en el gen JAK2 (V617F o en el exón 12).

El ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares, dependientes de citoquinas, de neoplasias malignas hematológicas, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F; la CI_{50} es de entre 80 y 320 nM. En un modelo murino de neoplasia mieloproliferativa portadora de la mutación JAK2V617F, la administración oral de ruxolitinib previno la esplenomegalia, disminuyó preferentemente el número de células portadoras de la mutación JAK2V617F en el bazo, redujo el número de citoquinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF-alfa, IL-6) y dio lugar a una sobrevida murina significativamente mayor en dosis que no produjeron efectos mielodepresores.

Propiedades farmacodinámicas

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citoquinas, en sangre de sujetos sanos y pacientes con mielofibrosis. Dos horas después de administrar el medicamento se logra la inhibición máxima de la fosforilación de STAT3, la cual regresa a los niveles iniciales hacia las 8 horas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con mielofibrosis, lo cual indica que no se produce una acumulación de compuesto original ni de metabolitos activos.

En sujetos con mielofibrosis, el aumento inicial de los marcadores de la inflamación asociados a síntomas generales, como TNF alfa, IL-6 y CRP, disminuyó después del tratamiento con ruxolitinib. Los pacientes con mielofibrosis no se volvieron resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con ruxolitinib con el paso del tiempo. En

pacientes con policitemia vera, el aumento inicial de los marcadores inflamatorios también disminuyó después del tratamiento con ruxolitinib.

En un estudio minucioso del QT en sujetos sanos, no hubo indicios de un efecto prolongador del QT/QTc cuando se administraron dosis únicas de hasta 200 mg de ruxolitinib (dosis supraterapéutica), lo cual indica que ruxolitinib no tiene efectos sobre la repolarización cardíaca.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ruxolitinib es una molécula de gran permeabilidad y solubilidad y rápida disolución que pertenece a la Clase 1 del Sistema de Clasificación de Productos Biofarmacéuticos. En estudios clínicos, ruxolitinib se absorbió rápidamente después de la administración oral y alcanzó su concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 más. La $C_{m\acute{a}x}$ y la exposición total (ABC) medias 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 al administrar el medicamento con una comida rica en grasas. La $C_{m\acute{a}x}$ media disminuyó moderadamente (un 24%) pero el ABC medio permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) durante la administración con una comida rica en grasas.

Distribución

El volumen de distribución medio en estado estacionario es de 72 litros en pacientes con mielofibrosis con una variabilidad interindividual del 29,4% y 75 litros en pacientes con policitemia vera con una variabilidad interindividual asociada de 22,6%. *In vitro*, casi el 97% del ruxolitinib presente en concentraciones de clínicamente relevantes se fija a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Un estudio de distribución cuantitativa por autorradiografía de cuerpo entero efectuado en ratas reveló que ruxolitinib no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación y metabolismo

Los estudios efectuados *in vitro* indican que la enzima CYP3A4 es la principal responsable del metabolismo del ruxolitinib. El compuesto original es la forma predominante en el ser humano y representa cerca del 60% de las sustancias circulantes vinculadas al fármaco. Se han identificado dos metabolitos activos principales en el plasma de los sujetos sanos, que representan el 25% y el 11% del ABC original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos tomados en conjunto contribuyen al 18% de la farmacodinamia general del ruxolitinib. Los estudios *in vitro* indican que ruxolitinib, en concentraciones de clínicamente significativas, no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es un inductor potente de las formas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de [^{14}C]-ruxolitinib a sujetos adultos sanos, la eliminación ocurrió predominantemente por vía metabólica, detectándose un 74% de radioactividad en la orina y un 22% en las heces. El fármaco inalterado representaba menos del 1% de la radioactividad total eliminada. La vida media de eliminación media del ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente.



Linealidad/ no linealidad

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

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, el sexo biológico o la raza

Basado en estudios no se observaron diferencias relevantes en la farmacocinética del ruxolitinib entre sujetos sanos de sexo o raza distintos. En un análisis farmacocinético de una población de pacientes con mielofibrosis, no se observó una relación evidente entre la depuración oral y la edad o la raza de los pacientes. La depuración fue de 17,7 l/h en las mujeres y de 22,1 l/h en los varones y la variabilidad interindividual fue del 39% en pacientes con mielofibrosis. La depuración fue de 12,7 l/h en los pacientes con policitemia vera, con una variabilidad interindividual del 42%, y no se observó una relación clara entre la depuración oral y el sexo, la edad o la raza de la persona en esta población de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi® en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis única de 25 mg de ruxolitinib, la farmacocinética en sujetos que padecían diversos grados de disfunción renal y en sujetos con función renal normal fue similar. Sin embargo, los valores de ABC plasmáticos de los metabolitos del ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal y en forma más pronunciada en los sujetos con nefropatía terminal que necesitaban hemodiálisis. Ruxolitinib no se elimina por diálisis. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina menor que 30 ml/min). En pacientes con nefropatía terminal se recomienda modificar la pauta posológica (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y la farmacodinamia del ruxolitinib se evaluaron en sujetos con diversos grados de disfunción hepática que habían recibido una dosis única de 25 mg de ruxolitinib. El ABC medio del ruxolitinib aumentó en un 87%, un 28% o un 65% en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal y no reveló ninguna relación clara con el grado de disfunción hepática a juzgar por las puntuaciones de Child-Pugh. En pacientes con disfunción hepática, la vida media de eliminación terminal fue mayor que en los controles sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Ensayos clínicos

Mielofibrosis

Se realizaron dos estudios aleatorizados de Fase III (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con mielofibrosis (ya sea primaria o bien secundaria a policitemia vera o a trombocitemia idiopática). En ambos estudios, los pacientes tenían esplenomegalia palpable de al menos 5 cm por debajo del reborde costal y una categoría de riesgo intermedio 2 (2 factores pronósticos) o de riesgo elevado (3 o más factores pronósticos).



según los Criterios Consensuados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). Los pronósticos que abarcaban dichos criterios eran: edad >65 años, presencia de síntomas generales (pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos) anemia (hemoglobina <10 g/dl), leucocitosis (antecedentes de recuento leucocitarios >25 X 10⁹/l) y blastos circulantes ≥1%. La dosis inicial de Jakavi® se basó en el recuento de plaquetas. Los pacientes con recuentos de plaquetas de entre 100 000 y 200 000/mm³ recibieron inicialmente 15 mg de ruxolitinib (Jakavi®) dos veces al día y los que tenían recuento de plaquetas >200 000/mm³ recibieron inicialmente 20 mg de ruxolitinib (Jakavi®) dos veces al día. Las dosis se individualizaron según la tolerabilidad y la eficacia: se administraron dosis máximas de 20 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 100 000 a ≤125 000/mm³, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 75 000 a ≤100, 000/mm³, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con recuento de plaquetas de 50 000 a ≤75 000/mm³.

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

Los criterios secundarios fueron, por ejemplo, la duración del mantenimiento de la reducción ≥35% del 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 a juzgar por el diario modificado (v. 2.0) del Formulario de Evaluación de los Síntomas de Mielofibrosis (MFSAF), la variación de la puntuación total de síntomas a la semana 24 con respecto al inicio determinada mediante el diario modificado (v. 2.0) del MFSAF y la sobrevida global.

COMFORT-II fue un estudio abierto, aleatorizado, efectuado en 219 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de Jakavi® o del mejor tratamiento disponible (en proporción 2:1). El mejor tratamiento disponible fue elegido por el investigador de acuerdo con la situación individual de cada paciente. En el grupo del mejor tratamiento disponible, el 47% de los pacientes recibieron hidroxiurea y el 16% de los pacientes tomaron glucocorticoides. El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes que a la semana 48 presentaban una reducción ≥35% del volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante RMN o TC.

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

En el estudio COMFORT-I, los datos personales y las características de la enfermedad de los pacientes eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 68 años, el 61% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 54% de ellos, de sexo masculino. La mitad de los pacientes (50%) padecían de mielofibrosis primaria, el 31% sufría de mielofibrosis secundaria a policitemia y el 18% padecía de mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. Veintiuno por ciento (21%) de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos durante el periodo de 8 semanas de reclutamiento para participar en el estudio. El recuento medio de plaquetas fue de 251 000/mm³. El setenta y seis por ciento de los pacientes eran portadores de la mutación que codificaba la sustitución V617F en la proteína JAK. Los bazos de los pacientes tenían una longitud mediana palpable de 16 cm. Al inicio del estudio, el 37,4% de los pacientes