

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido de Antry® 5 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 6,600 mg de ruxolitinib fosfato) 5,000 mg. Excipientes: lactosa monohidrato 37,150 mg, celulosa microcristalina 61,250 mg, crospovidona 12,500 mg, dióxido de silicio coloidal 1,250 mg, povidona K30 5,000 mg, estearato de magnesio 1,250 mg.

Cada comprimido de Antry® 10 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 13,200 mg de ruxolitinib fosfato) 10,000 mg. Excipientes: lactosa monohidrato 74,30 mg, celulosa microcristalina 122,500 mg, crospovidona 25,000 mg, dióxido de silicio coloidal 2,500 mg, povidona K30 10,000 mg, estearato de magnesio 2,500 mg.

Cada comprimido de Antry® 15 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 19,800 mg de ruxolitinib fosfato) 15,000 mg. Excipientes: lactosa monohidrato 111,450 mg, celulosa microcristalina 183,750 mg, crospovidona 37,500 mg, dióxido de silicio coloidal 3,750 mg, povidona K30 15,000 mg, estearato de magnesio 3,750 mg.

Cada comprimido de Antry® 20 mg contiene:

Ruxolitinib (correspondiente a 26,400 mg de ruxolitinib fosfato) 20,000 mg. Excipientes: lactosa monohidrato 148,600 mg, celulosa microcristalina 245,000 mg, crospovidona 50,000 mg, dióxido de silicio coloidal 5,000 mg, povidona K30 20,000 mg, estearato de magnesio 5,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteínquinasa.

Cód. ATC: L01EJ01

INDICACIONESMielofibrosis (MF)

Antry® 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.

Policitemia Vera (PV)

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

Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH)EICH aguda

ANTRY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con la enfermedad de injerto contra huésped aguda con una respuesta inadecuada a corticoesteroides u otros tratamientos sistémicos.

EICH crónica

ANTRY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con la enfermedad de injerto contra huésped crónica con una respuesta inadecuada a corticoesteroides u otros tratamientos sistémicos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2 (valores CI50 de 3,3 nM y 2,8 nM para los enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

La MF y la PV son neoplasias proliferativas que están asociadas a la desregulación de la transducción de señales de las proteínas JAK1 y JAK2. La base de esta desregulación se cree que está asociada a niveles altos de citoquinas circulantes que activan la vía JAK-STAT, mutaciones de ganancia de función como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos reguladores negativos. Los pacientes con MF presentan desregulación de la transducción de señales de JAK independientemente de la presencia de la mutación JAK2V617F. En >95 % de pacientes con PV se encuentran mutaciones activadoras en JAK2 (V617F o exón 12).

Ruxolitinib inhibe la transducción de señales de JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares dependientes de citoquinas de los procesos hematológicos malignos, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F, en un rango de CI50 de 80 a 320 nM.

Las vías de señalización JAK-STAT desempeñan un papel en la regulación del desarrollo, la proliferación y la activación de varios tipos de células inmunitarias importantes para la patogénesis de la EICH.

Efectos farmacodinámicos

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3 inducida por citoquinas en sangre total de individuos sanos, pacientes con MF y pacientes con PV. Ruxolitinib causó una inhibición máxima de la fosforilación de STAT3, 2 horas después de la administración, volviendo a los niveles iniciales a las 8 horas en individuos sanos y en pacientes con MF, lo cual indica que no se produce acumulación ni del compuesto original ni de los metabolitos activos.

Tras el tratamiento con ruxolitinib disminuyeron las elevaciones iniciales en marcadores de inflamación asociados a síntomas constitucionales como TNF α , IL-6 y CRP en sujetos con MF. Los pacientes con MF no se volvieron resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento de ruxolitinib con el tiempo. De forma similar, los pacientes con PV también presentaron aumentos basales de los marcadores inflamatorios y estos marcadores disminuyeron después del tratamiento con ruxolitinib.

En un estudio detallado del intervalo QT en individuos sanos, no se observaron indicios de un efecto prolongador de QT/QTc al administrar ruxolitinib a dosis únicas hasta una dosis supratrapéutica de 200 mg, indicando que ruxolitinib no tiene efecto sobre la repolarización cardíaca.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ruxolitinib es un compuesto de clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), con unas características de alta permeabilidad, alta solubilidad y disolución rápida. En los ensayos clínicos, ruxolitinib se absorbió rápidamente después de la administración oral con una concentración plasmática máxima (C_{max}) alcanzada en aproximadamente 1 hora tras la administración. En base a un estudio de equilibrio de masas en humanos, la absorción oral de ruxolitinib, como ruxolitinib o metabolitos formados después del primer paso, es 95 % o superior. La C_{max} media de ruxolitinib y la exposición total (AUC) aumentaron de forma proporcional en un rango de dosis únicas 5 a 200 mg.

No se observó un cambio clínicamente relevante en la farmacocinética de ruxolitinib tras la administración con una comida con alto contenido graso. La C_{max} media disminuyó moderadamente (24 %) mientras que la AUC media se mantuvo casi inalterada (aumento de un 4%) tras la administración con una comida con alto contenido graso.

Distribución

El volumen medio de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 75 litros en pacientes con MF y con PV, de 67,5 litros en pacientes adolescentes y adultos con EICH aguda y 60,9 litros en pacientes adolescentes y adultos con EICH crónica. El volumen medio de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 30 litros en los pacientes pediátricos con EICH aguda o crónica y con un área de superficie corporal inferior a 1 m². A concentraciones clínicamente relevantes de ruxolitinib, la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente un 97 %, mayoritariamente a albúmina. Un estudio de radiografía del cuerpo entero en ratas ha mostrado que ruxolitinib no cruza la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

Ruxolitinib es metabolizado principalmente por CYP3A4 (>50 %), con una contribución adicional de CYP2C9. El compuesto parental es la entidad predominante en el plasma humano, representando aproximadamente el 60% del material circulante relacionado. En el plasma, se encuentran dos metabolitos principales y activos representando el 25 % y el 11 % de la AUC original. Estos metabolitos tienen desde la mitad hasta una quinta parte de la actividad farmacológica relacionada con el JAK respecto al compuesto original. La suma total de todos los metabolitos activos contribuye en un 18 % de la farmacodinámica total de ruxolitinib. A concentraciones clínicamente relevantes, ruxolitinib no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 y no es un inductor potente de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en base a los estudios *in vitro*. Los datos *in vitro* indican que ruxolitinib puede inhibir P-gp y BCRP.

Eliminación

Ruxolitinib se elimina principalmente mediante metabolismo. La vida media de eliminación de ruxolitinib es de aproximadamente 3 horas. Tras una dosis oral única de ruxolitinib marcado con [¹⁴C] en adultos sanos, la eliminación se realizó predominantemente mediante metabolismo, con un 74 % de la radioactividad eliminada por la orina y un 22 % por vía fecal. La sustancia parental inalterada supuso menos del 1 % de la radioactividad total eliminada.

Linealidad/No linealidad

Se demostró la proporcionalidad de dosis en estudios de dosis única y dosis múltiples.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, el género o la raza

En base a los estudios en individuos sanos, no se observaron diferencias relevantes en la farmacocinética de ruxolitinib respecto al género y la raza.

Población farmacocinética

En una evaluación farmacocinética en pacientes con MF, no se observó una relación entre el aclaramiento oral y la edad de los pacientes o la raza. El aclaramiento oral previsto fue de 17,7 l/h en mujeres y 22,1 l/h en hombre, con un 39 % de variabilidad interindividual en pacientes con MF. El aclaramiento fue de 12,7 l/h en pacientes con PV, con una variabilidad interindividual del 42 % y no se observó una relación entre el aclaramiento oral y el género, la edad del paciente o la raza, en base a una evaluación farmacocinética de la población en pacientes con PV. El aclaramiento fue de 10,4 l/h en pacientes adolescentes y adultos con EICH aguda y de 7,8 l/h en pacientes adolescentes y adultos con

EICH crónica, con una variabilidad interindividual del 49 %. En pacientes pediátricos con EICH aguda y crónica y con un área de superficie corporal inferior a 1 m², el aclaramiento fue de 6,5 y 7 l/h.

No se observó una relación aparente entre el aclaramiento oral y el sexo, la edad o la raza del paciente, según una evaluación farmacocinética poblacional en pacientes con EICH. A la dosis de 10 mg dos veces al día, la exposición aumentó en pacientes con EICH con un área de superficie corporal bajo. En sujetos con un área de superficie corporal de 1 m², 1,25 m² y 1,5 m², la exposición media prevista (AUC) fue respectivamente un 31 %, 22 % y 12 % superior a la del adulto típico (1,79 m²).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de ruxolitinib en pacientes pediátricos < 18 años con MF y PV. Al igual que en los pacientes adultos con EICH, el ruxolitinib se absorbió rápidamente tras la administración oral en pacientes pediátricos con EICH. La administración de 5 mg dos veces al día a niños de 6 a 11 años alcanzó una exposición comparable a la de la dosis de 10 mg dos veces al día en adolescentes y adultos con EICH aguda y crónica, lo que confirma la correspondencia de la exposición implementada durante la extrapolación. En niños de entre 2 y 5 años con EICH aguda y crónica, la dosis sugerida para la exposición implementada fue de 8 mg/m² dos veces al día.

Ruxolitinib no se ha evaluado en pacientes pediátricos menores de 2 años con EICH aguda o crónica, por lo tanto, a partir de los datos de pacientes adultos, se ha utilizado un modelo que tiene en cuenta los aspectos relacionados con la edad en pacientes más jóvenes para predecir la exposición en estos pacientes.

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

Insuficiencia renal

Se determinó la función renal utilizando dos procedimientos, el «Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)» y la creatinina urinaria. Tras la administración de una dosis única de 25 mg, la exposición de ruxolitinib fue similar en individuos con varios grados de insuficiencia renal y en aquellos con una función renal normal. Sin embargo, los valores plasmáticos de la AUC de los metabolitos de ruxolitinib tendieron a aumentar con el aumento de la gravedad de la insuficiencia renal, y aumentaron de forma más pronunciada en individuos con insuficiencia renal grave. Se desconoce si el aumento en la exposición de los metabolitos puede suponer un problema de seguridad.

Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con enfermedad renal en estado terminal. La administración sólo en los días de diálisis reduce la exposición a metabolitos, pero también el efecto farmacodinámico, especialmente los días entre diálisis.

Insuficiencia hepática

Tras una dosis única de 25 mg de ruxolitinib en pacientes con varios grados de insuficiencia hepática, la AUC media de ruxolitinib aumentó en pacientes con insuficiencia leve, moderada y grave en un 87 %, 28 % y 65 %, respectivamente, respecto a pacientes con función hepática normal. No se observó una relación clara entre la AUC y el grado de insuficiencia hepática basado en los grados de Child-Pugh. La vida media de eliminación terminal se vio prolongada en pacientes con insuficiencia hepática comparada con controles de individuos sanos (4,1 a 5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda una reducción de dosis de aproximadamente un 50 % en pacientes de MF y PV con insuficiencia hepática.

A los pacientes EICH con insuficiencia hepática no relacionada con la EICH, se les debería reducir la dosis inicial de ruxolitinib al 50 %.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado ruxolitinib en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad de la reproducción y en un estudio de carcinogenicidad. Los órganos diana asociados con la acción farmacológica de ruxolitinib en estudios de dosis repetida incluyen la médula ósea, la sangre periférica y los tejidos linfoides. En perros se observaron infecciones generalmente asociadas con inmunosupresión. En un estudio telemétrico en perros se observaron descensos de la presión arterial junto con aumentos del ritmo cardíaco y en un estudio respiratorio en ratas se observó una disminución del volumen minuto. Los límites (basados en C_{max} no unido) con los que no se produjeron efectos adversos en los estudios en perros y ratas fueron de 15,7-veces y 10,4-veces superiores, respectivamente, que la dosis máxima recomendada en humanos de 25 mg dos veces al día. En una evaluación de los efectos neurofarmacológicos de ruxolitinib, no se observó ningún efecto.

En estudios con ratas jóvenes, la administración de ruxolitinib tuvo efecto sobre el crecimiento y sobre las mediciones óseas. Se observó una reducción del crecimiento óseo con dosis ≥ 5 mg/kg/día cuando el tratamiento comenzó el día 7 tras el nacimiento (comparable al recién nacido humano) y a ≥ 15 mg/kg/día cuando el tratamiento comenzó los días 14 o 21 del nacimiento (comparable a un bebé humano de 1 a 3 años). Con dosis de ≥ 30 mg/kg/día, empezando en el día 7 desde el nacimiento, se observaron fracturas y una interrupción temprana del desarrollo de las ratas. Según el AUC del fármaco no unido a proteínas, la exposición a niveles sin reacción adversa observada (NOAEL) en ratas jóvenes tratadas tan pronto como el día 7 tras el nacimiento, fue 0,3 veces mayor que la observada en los pacientes adultos con 25 mg dos veces al día, mientras que las exposiciones a las que aparecieron la reducción del crecimiento óseo y las fracturas fueron 1,5 y 13 veces mayor, respectivamente, que en los pacientes adultos con 25 mg dos veces al día. Los efectos tras el nacimiento fueron generalmente más graves cuando la administración se inició antes. Aparte del desarrollo óseo, los efectos de ruxolitinib en ratas jóvenes fueron similares a los de las ratas adultas. Las ratas jóvenes son más sensibles a la toxicidad de ruxolitinib que las ratas adultas.

Ruxolitinib disminuyó el peso del feto y aumentó las pérdidas postimplantación en estudios en animales. No se observó evidencia de efecto teratogénico en ratas y conejos. Sin embargo, los márgenes de exposición fueron bajos comparados con la dosis clínica más alta y los resultados son por lo tanto de una relevancia limitada en humanos. No se observaron efectos sobre la fertilidad. En un estudio de desarrollo pre y postnatal, se observaron unos periodos de gestación ligeramente prolongados, un número reducido de lugares de implantación, y un número reducido de crías paridas.

En las crías, se observaron descensos en el peso corporal medio inicial y durante un corto periodo de tiempo una disminución de la ganancia de peso medio. En ratas lactantes, ruxolitinib y/o sus metabolitos se secretaron en la leche con una concentración que fue 13 veces superior a la concentración plasmática materna. Ruxolitinib no fue mutagénico ni clastogénico. Ruxolitinib no fue carcinogénico en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH².

POSOLÓGIA Y DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la supervisión

El tratamiento con ANTRY sólo debe iniciarlo un médico con experiencia en la administración de medicamentos anticancerosos.

Antes de iniciar el tratamiento con ANTRY se debe realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Se debe monitorizar el hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos cada 2 a 4 semanas, hasta que se estabilicen las dosis de ANTRY, y posteriormente según esté indicado clínicamente.

Dosis inicial

Dosis inicial en mielofibrosis (MF)

La dosis inicial recomendada de ANTRY en MF se establece en función del recuento plaquetario (véase la Tabla 6).

Tabla 6. Dosis inicial en mielofibrosis

Recuento de plaquetas	Dosis inicial
Mayor de 200 000/mm ³	20 mg dos veces al día
100 000 a 200 000/mm ³	15 mg dos veces al día
75 000 a menos de 100 000/mm ³	10 mg dos veces al día
50 000 a menos de 75 000/mm ³	5 mg dos veces al día

Dosis inicial en Policitemia vera (PV)

La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en PV es de 10 mg administrados dos veces al día.

Dosis inicial en EICH

La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), aguda o crónica, se calcula en función de la edad.

Dosis iniciales en la enfermedad de injerto contra huésped aguda:

Desde los 12 años en adelante 10 mg dos veces al día

Dosis iniciales en la enfermedad de injerto contra huésped crónica:

Desde los 12 años en adelante 10 mg dos veces al día

Ruxolitinib se puede añadir a corticoesteroides y/o inhibidores de la calcineurina.

Modificaciones de dosis

Las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la eficacia y a la seguridad.

Mielofibrosis y policitemia vera

Si se considera que la eficacia es insuficiente y los recuentos sanguíneos son adecuados, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta una dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no se debe aumentar dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y después no más frecuentemente que a intervalos de 2 semanas.

Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50.000/mm³ o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 500/mm³. En PV, el tratamiento también se debe interrumpir cuando la hemoglobina es inferior a 8 g/dl. Tras la recuperación de los recuentos sanguíneos por encima de estos niveles se puede reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg dos veces al día y aumentarlo gradualmente en base a un control cuidadoso del hemograma completo incluyendo un recuento diferencial de leucocitos.

Si el recuento de plaquetas disminuye como se describe en la Tabla 7, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a trombocitopenia.

Tabla 7. Recomendación posológica para pacientes con MF con trombocitopenia

	Dosis en el momento de la disminución de plaquetas				
	25 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Recuento de plaquetas	Dosis nueva				
100.000 <125.000/mm ³ a	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
75.000 <100.000/mm ³ a	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambio	Sin cambio

50.000 <75.000/mm ³	a	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambio
Menor 50.000/mm ³	a	Parar	Parar	Parar	Parar	Parar

En PV, también se deben considerar reducciones de dosis si la hemoglobina disminuye por debajo de 12 g/dl y se recomienda en caso de que disminuya por debajo de 10 g/dl.

Enfermedad de injerto contra huesped

En pacientes con EICH con trombocitopenia, neutropenia o bilirrubina total elevada tras recibir el tratamiento estándar de soporte con factores de crecimiento, tratamientos antiinfecciosos y transfusiones, podría ser necesario reducir la dosis e interrumpir temporalmente el tratamiento. Se recomienda una reducción en un nivel de dosis (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 pacientes que no pueden tolerar la dosis de 5 mg de ANTRY una vez al día, se debería interrumpir el tratamiento. Las recomendaciones de dosificación se indican en más detalle en la Tabla 8.

Tabla 8. Recomendación posológica durante el tratamiento con ruxolitinib para pacientes con EICH con trombocitopenia, neutropenia o bilirrubina total elevada

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Cifra de plaquetas <20.000 /mm ³	Reducir la dosis de Antry® a la dosis inferior. 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 Antry® hasta que la cifra de plaquetas sea ≥20.000/mm ³ ; posteriormente, reanudar a la dosis inferior.
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de ≥500/mm ³ a <750/mm ³	Reducir ANTRY® a la dosis inferior. Reanudar a la dosis inicial si el recuento de neutrófilos absoluto es > 1000/mm ³ .
Cifra absoluta de neutrófilos <500/mm ³	Suspender ANTRY® hasta que el recuento de neutrófilos absoluto sea > 500/mm ³ , entonces reanudar a la dosis inferior. Si recuento de neutrófilos absoluto es >1000/mm ³ , puede reanudarse a la dosis inicial.
Elevaciones de bilirrubina total no causadas por la EICH (sin EICH hepática)	De > 3,0 a 5,0 veces el límite superior normal (LSN): continuar ANTRY® a la dosis inferior hasta que sea ≤3,0 x LSN.
	De > 5,0 a 10,0 x LSN: suspender ANTRY® durante 14 días hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 x LSN. Si la bilirrubina total fuera ≤ 3,0 x LSN podría reanudarse a la dosis actual. Si no fuera ≤ 3,0 x LSN después de 14 días, reanudar a la dosis inferior.
	> 10,0 x LSN: suspender ANTRY® hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 x LSN, entonces reanudar a la dosis inferior.
Elevaciones de bilirrubina total causadas por la EICH (EICH hepática)	> 3,0 x LSN: continuar ANTRY® a la dosis inferior hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 x LSN.

Ajustes de dosis en caso de administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales CYP2C9/3A4

Quando se administra ruxolitinib con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de ruxolitinib un 50 %

aproximadamente y administrarse dos veces al día. El uso concomitante de ruxolitinib con dosis diarias de fluconazol mayores a 200 mg debe evitarse.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis específico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50 % la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF, PV e EICH y administrarse dos veces al día. Se debe controlar cuidadosamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con ruxolitinib en estos pacientes.

Existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal avanzada (IRA) que están en hemodiálisis. Las simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas basadas en los datos disponibles en esta población sugieren que la dosis inicial para pacientes con MF con IRA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15 a 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la hemodiálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de > 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

La dosis inicial recomendada para pacientes con PV con IRA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la diálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Estas recomendaciones de dosis están basadas en simulaciones y cualquier modificación de la dosis en pacientes con IRA se debe seguir con un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia en cada paciente individualmente. No existen datos disponibles sobre la dosis recomendada para pacientes que están en tratamiento en diálisis peritoneal o en hemofiltración venovenosa continua.

No hay datos de pacientes EICH con IRA.

Insuficiencia hepática

En pacientes con MF con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50 % la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día. Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia. La dosis inicial recomendada para pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Se puede ajustar la dosis de ruxolitinib para reducir el riesgo de citopenia.

Debe reducirse la dosis inicial de ruxolitinib en un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave no relacionada con EICH.

En pacientes con EICH con afectación hepática y un aumento de la bilirrubina total de > 3 x LSN, se recomienda controlar con mayor frecuencia los recuentos sanguíneos para detectar toxicidades y se tuviera que considerar una reducción de dosis a la dosis inferior.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ANTRY en niños y adolescentes hasta 18 años de edad con MF y PV. No se dispone de datos.

Interrupción del tratamiento

El tratamiento para MF y PV puede continuarse mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo. Sin embargo, se debe interrumpir el tratamiento después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o bien una mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento.

Para los pacientes que hayan presentado algún grado de mejoría clínica, se recomienda interrumpir el tratamiento con ruxolitinib si mantienen un aumento en la longitud del bazo de un 40 % respecto al tamaño inicial (equivalente aproximadamente a un 25 % de aumento en el tamaño del bazo) y no presentan ninguna mejoría adicional tangible en los síntomas relacionados con la enfermedad.

En la EICH, se puede considerar la reducción gradual de ANTRY en pacientes con respuesta y después de haber interrumpido los corticosteroides. Se recomienda reducir la dosis de ANTRY al 50 % cada dos meses. Si los signos o síntomas de la EICH reaparecieran durante o después de la reducción gradual de ANTRY, se debería considerar la posibilidad de volver a aumentar el tratamiento.

Forma de administración

ANTRY se administra por vía oral, con o sin comida.

Antes de la administración de la primera administración, se recomienda que un profesional sanitario comente al cuidador cómo se debe administrar la dosis diaria prescrita. Se recomienda que la dosis de ANTRY se tome a la misma hora cada día y beber agua tras la administración.

Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la próxima dosis según la pauta prescrita.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Mielosupresión

El tratamiento con ruxolitinib puede causar reacciones adversas hematológicas, incluyendo trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de iniciar el tratamiento con ANTRY se tiene que realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. En pacientes con MF con un recuento de plaquetas inferior a 50.000/mm³ o un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm³ se deberá interrumpir el tratamiento. Se ha observado que los pacientes con MF con bajos recuentos de plaquetas (<200.000/mm³) al inicio del tratamiento es más probable que desarrollen trombocitopenia durante el tratamiento.

La trombocitopenia es generalmente reversible y normalmente se puede controlar con reducción de la dosis o retirando temporalmente el tratamiento con ruxolitinib. Sin embargo, pueden necesitarse transfusiones de plaquetas, según esté indicado clínicamente.

Los pacientes que desarrollen anemia pueden necesitar trasfusiones de sangre. También debe considerarse modificaciones de dosis o interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen anemia.

Los pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 10,0 g/dl al iniciar el tratamiento presentan un mayor riesgo de que disminuya el nivel de hemoglobina por debajo de 8,0 g/dl durante el tratamiento, en comparación a los pacientes con un nivel basal de hemoglobina superior (79,3 % frente a 30,1 %). En pacientes con un nivel basal de hemoglobina inferior a 10,0 g/dl se recomienda un control más frecuente de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con ruxolitinib.

La neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500) fue generalmente reversible y se controló con la retirada temporal de ANTRY.

Se deben controlar los hemogramas completos según esté indicado clínicamente y ajustar la dosis según se requiera.

Infecciones

Pacientes tratados con ANTRY han sufrido infecciones graves bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virales y otras infecciones oportunistas. Los médicos deben observar cuidadosamente a los pacientes tratados con ANTRY para detectar signos y síntomas de infecciones e iniciar el tratamiento adecuado de forma inmediata. No se debe iniciar el tratamiento con ANTRY hasta la resolución de las infecciones graves activas.

Se ha notificado tuberculosis en pacientes tratados con ANTRY. Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa e inactiva («latente»), de acuerdo con las recomendaciones locales. Esto puede incluir antecedentes clínicos, un posible contacto previo con tuberculosis, y/o pruebas de screening adecuadas como radiografía del pulmón, prueba de la tuberculina y/o ensayo de liberación de interferón gamma, según sea adecuado. Se recuerda a los prescriptores acerca del riesgo de falsos negativos en los resultados en la prueba cutánea de tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o bien tienen comprometida su función inmunológica.

En pacientes con infecciones crónicas por virus de la hepatitis B (VHB) tratados con ANTRY se han notificado aumentos en la carga viral de hepatitis B (titulación VHB-DNA), con y sin aumentos asociados de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Antes de iniciar el tratamiento con ANTRY se recomienda hacer una prueba de VHB. Los pacientes con infección crónica por VHB se deben tratar y controlar según las guías clínicas.

Herpes zoster

Los médicos deben instruir a los pacientes respecto a los signos y síntomas precoces del herpes zoster, indicando que se debe iniciar el tratamiento lo más pronto posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deberán estar especialmente atentos a los síntomas indicativos de LMP que los pacientes puedan notar (p.ej., síntomas o signos cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se debe controlar la aparición o empeoramiento de cualquiera de estos síntomas o signos en los pacientes, y si estos síntomas/signos aparecen, derivar a un neurólogo y se deben considerar las medidas diagnósticas adecuadas para LMP. Si existe una sospecha de LMP se deberán suspender las siguientes administraciones del tratamiento hasta que la LMP quede excluida.

Anormalidades lipídicas/elevaciones

El tratamiento con ruxolitinib se ha asociado con incrementos en los parámetros lipídicos incluido el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el control lipídico y el tratamiento de la dislipidemia de acuerdo a las guías clínicas.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés)

En un estudio grande, controlado, aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se han notificado casos de MACE en pacientes tratados con ruxolitinib. Antes de iniciar o continuar el tratamiento con ruxolitinib, se deben considerar los beneficios y los riesgos de cada paciente, en particular, en pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores que hayan fumado durante un largo periodo de tiempo y pacientes que tengan antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular.

Trombosis

En un estudio grande, controlado, aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de la tasa de incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) dependiente de la dosis, incluyendo la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar en pacientes tratados con ruxolitinib. En los estudios clínicos con pacientes con MF y PV, las tasas de tromboembolismo fueron similares entre el grupo de ruxolitinib y el grupo control.

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con ANTRY, se deben considerar los beneficios y los riesgos de cada paciente, en particular, pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Ver sección: Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés).

Los pacientes con síntomas de trombosis deben ser evaluados rápidamente y tratados adecuadamente.

Neoplasias secundarias

En un estudio grande, controlado, aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de la incidencia de neoplasias malignas, en particular de cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con inhibidores de JAK, incluido ruxolitinib.

Se han notificado casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM), como el de células basales, células escamosas y carcinoma de células de Merkel, en pacientes tratados con ruxolitinib. La mayoría de los pacientes con MF y PV tenían antecedentes de tratamiento prolongado con hidroxycarbamida, CPNM previo o lesiones cutáneas precancerosas. Se recomienda un examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de cáncer cutáneo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave se debe reducir la dosis inicial de ruxolitinib. La dosis inicial en pacientes con enfermedad renal en fase terminal en hemodiálisis se debe basar en los recuentos de plaquetas en pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para pacientes con PV es una sola dosis de 10 mg. Las siguientes dosis (dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas en pacientes con MF; dosis única de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas en un intervalo de 12 horas en pacientes con PV) se deben administrar sólo los días de la hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones de dosis adicionales se deben hacer con un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia. En pacientes con EICH e insuficiencia renal grave, la dosis inicial de ANTRY debería reducirse aproximadamente en un 50 %.

Insuficiencia hepática

En pacientes con MF y PV con insuficiencia hepática la dosis inicial de ruxolitinib se debe reducir aproximadamente un 50 %. Las posteriores modificaciones de dosis se deben basar en la seguridad y eficacia del medicamento. En pacientes con EICH con insuficiencia hepática no relacionada con EICH, la dosis inicial de ANTRY se debe reducir un 50 % aproximadamente.

En los pacientes diagnosticados de insuficiencia hepática se deben realizar hemogramas completos, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos mientras están tratados con ruxolitinib, y controlarlos al menos cada semana o cada dos semanas durante las primeras 6 semanas tras el inicio del tratamiento con ruxolitinib y posteriormente, según esté indicado clínicamente, cuando la función hepática y los hemogramas se hayan estabilizado.

Interacciones

Si se administra ruxolitinib junto con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 (p.ej. fluconazol), se debe reducir la dosis de ruxolitinib un 50 % aproximadamente, y administrarse dos veces al día. Durante el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 o con inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 se recomienda un control más frecuente (p.ej. dos veces a la semana) de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con ruxolitinib.

El uso concomitante de tratamientos citorreductores con ruxolitinib se ha asociado a citopenias manejables.

Efectos de retirada

Tras la interrupción o la suspensión del tratamiento con ANTRY, pueden reaparecer los síntomas de MF en un período de aproximadamente una semana. Ha habido casos de pacientes que han interrumpido el tratamiento con ruxolitinib que sufrieron efectos graves, especialmente en presencia de una enfermedad intercurrente aguda. No se ha establecido si pudo contribuir a estos efectos una interrupción abrupta de ruxolitinib. A menos que se requiera una interrupción abrupta del tratamiento se puede considerar una disminución gradual de la dosis de ruxolitinib, aunque no se ha demostrado la utilidad de la disminución gradual.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Ruxolitinib se elimina mediante metabolismo catalizado por CYP3A4 y CYP2C9. Por tanto, los medicamentos que inhiben estas enzimas pueden causar un aumento en la exposición a ruxolitinib.

Interacciones que suponen una reducción de dosis de ruxolitinib

Inhibidores de CYP3A4

Inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como, entre otros, boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol)

En individuos sanos la administración conjunta de ruxolitinib (10 mg en dosis única) con un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, supuso unos valores de C_{max} y AUC de ruxolitinib que fueron superiores en un 33 % y 91 % respectivamente a los de ruxolitinib solo. Con la administración concomitante de ketoconazol la vida media se prolongó de 3,7 a 6,0 horas.

Al administrar ruxolitinib junto con inhibidores potentes de CYP3A4 la dosis de ruxolitinib se debe reducir aproximadamente un 50 %, para administrarse dos veces al día. Se debe controlar estrechamente a los pacientes respecto a citopenias (p.ej. dos veces a la semana) y se debe ajustar la dosis en base a la seguridad y la eficacia.

Inhibidores duales de CYP2C9 y CYP3A4

En sujetos sanos la administración concomitante de ruxolitinib (10 mg en una dosis única) con un inhibidor dual de CYP2C9 y CYP3A4, fluconazol, supuso unos valores de C_{max} y AUC de ruxolitinib que fueron superiores en un 47 % y 232 %, respectivamente a los de ruxolitinib solo.

Cuando se utilizan medicamentos que son inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol), se debe considerar una reducción de la dosis del 50 %. Evitar el uso concomitante de ruxolitinib con dosis diarias de fluconazol mayores a 200 mg.

Inductores enzimáticos

Inductores de CYP3A4 (tales como, entre otros, avasimibe, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampina (rifampicina), Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*))

Se debe controlar estrechamente a los pacientes y ajustar la dosis en base a la seguridad y la eficacia.

En individuos sanos tratados con ruxolitinib (dosis única de 50 mg) después de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4 (dosis diaria de 600 mg durante 10 días), el AUC de ruxolitinib fue un 70 % inferior al de después de la administración de ruxolitinib solo. La exposición de los metabolitos activos de ruxolitinib se mantuvo inalterada. En total, la actividad farmacodinámica de ruxolitinib fue similar, lo que sugiere que la inducción de CYP3A4 causó un mínimo efecto sobre la farmacodinámica. Sin embargo, esto puede estar relacionado con que la dosis alta de ruxolitinib cause efectos farmacodinámicos próximos a E_{max} . Es posible que se necesite aumentar la dosis de ruxolitinib en el paciente al iniciar el tratamiento con un inductor enzimático potente.

Otras interacciones a considerar que afectan a ruxolitinib

Inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (tales como, entre otros, ciprofloxacino, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina)

En individuos sanos la administración conjunta de ruxolitinib (10 mg en dosis única) con eritromicina 500 mg dos veces al día durante cuatro días supuso unos valores de C_{max} y AUC de ruxolitinib que fueron superiores en un 8 % y 27 %, respectivamente, a los de ruxolitinib solo.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra ruxolitinib junto con inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (p.ej. eritromicina). Sin embargo, se debe controlar estrechamente a los pacientes para citopenias al iniciar el tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Efectos de ruxolitinib sobre otros medicamentos

Sustancias transportadas por la glicoproteína P u otros transportadores

Ruxolitinib puede inhibir la glicoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) en el intestino. Esto puede causar un aumento en la exposición sistémica de los sustratos de estos transportadores, como dabigatran etexilato, ciclosporina, rosuvastatina y potencialmente de digoxina.

Se aconseja la monitorización de los niveles del fármaco (TDM del inglés «Therapeutic drug monitoring») o el control clínico de la sustancia afectada.

Es posible que se pueda minimizar la inhibición potencial de P-gp y BCRP en el intestino si el tiempo entre las administraciones se mantiene lo más separado posible.

Un estudio en individuos sanos mostró que ruxolitinib no inhibía el metabolismo del sustrato de CYP3A4 oral midazolam. Por lo tanto, no se prevé un aumento en la exposición de los sustratos de CYP3A4 cuando se combinan con ruxolitinib. Otro estudio en individuos sanos indica que ruxolitinib no afecta la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel.

Por tanto, no se prevé que se vea afectada la eficacia anticonceptiva de esta combinación por la administración conjunta de ruxolitinib.

Excipientes con efecto conocido

ANTRY contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de ruxolitinib en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han demostrado que ruxolitinib es embriotóxico y fetotóxico. No se observó teratogenicidad en ratas o conejos. Sin embargo, los márgenes de exposición fueron bajos comparados con la dosis clínica más alta y los resultados son por lo tanto de relevancia limitada en humanos. Se

desconoce el riesgo potencial para humanos. Como medida de precaución, está contraindicado el uso de ANTRY durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ruxolitinib. En caso de embarazo durante el tratamiento con ANTRY, se deberá realizar una evaluación del beneficio/riesgo en cada caso individual con una cuidadosa orientación a los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

No se debe utilizar ruxolitinib durante la lactancia y por tanto se debe interrumpir la lactancia cuando se inicia el tratamiento. Se desconoce si ruxolitinib y/o metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de ruxolitinib y sus metabolitos en la leche.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de ruxolitinib sobre la fertilidad. En estudios en animales no se observó ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ruxolitinib no tiene efecto sedante o este es insignificante. Sin embargo, los pacientes que presenten mareo después de tomar ruxolitinib deberán abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Mielofibrosis

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente fueron trombocitopenia y anemia. Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado del Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) incluyeron anemia (83,8 %), trombocitopenia (80,5 %) y neutropenia (20,8 %).

La anemia, trombocitopenia y neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hematomas (33,3 %), otros sangrados (incluido epistaxis, hemorragia postoperatoria y hematuria) (24,3 %) y mareo (21,9 %).

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicos más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron aumento de alanina aminotransferasa (40,7 %), aumento de aspartato aminotransferasa (31,5 %) e hipertrigliceridemia (25,2 %). En los ensayos clínicos de fase 3 en MF no se observaron casos de grado 3 o 4 de hipertrigliceridemia ni de aumento de aspartato aminotransferasa ni tampoco aumentos de alanina aminotransferasa de grado 4 CTCAE o hipercolesterolemia.

Se observó suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos, independientemente de la causalidad, en un 30 % de los pacientes.

Policitemia vera

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron anemia y aumento de alanina aminotransferasa.

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado CTCAE) incluyeron anemia (61,8 %), trombocitopenia (25,0 %) y neutropenia (5,3 %). Se notificaron casos de anemia y trombocitopenia de grado 3 o 4 CTCAE en un 2,9 % y 2,6 % de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron aumento de peso (20,3 %) mareo (19,4 %) y dolor de cabeza (17,9 %).

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron aumento de alanina aminotransferasa (45,3 %),

aumento de aspartato aminotransferasa (42,6 %) e hipercolesterolemia (34,7 %). El aumento de la alanina aminotransferasa y la hipercolesterolemia no fueron de grado 4 CTCAE y se observó un grado 4 CTCAE del aumento de aspartato aminotransferasa.

Se observó que el 19,4 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a las reacciones adversas, independientemente de su causalidad.

EICH aguda

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en REACH 2 (adultos y adolescentes) fueron trombocitopenia, anemia, neutropenia, aumento de la alanina aminotransferasa y aumento de la aspartato aminotransferasa. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el conjunto de pacientes pediátricos (adolescentes del estudio REACH 2 y pacientes pediátricos del estudio REACH 4) fueron anemia, neutropenia, aumento de la alanina aminotransferasa, hipercolesterolemia y trombocitopenia.

Las alteraciones de valores de laboratorio hematológicas identificadas como reacciones adversas al medicamento en REACH 2 (adultos y adolescentes) y en el conjunto de pacientes pediátricos (REACH 2 y REACH 4) incluyeron trombocitopenia (85,2 % y 55,1 %), anemia (75,0 % y 70,8 %) y neutropenia (65,1 % y 70,0 %), respectivamente. Se notificó anemia de grado 3 en el 47,7 % de los pacientes en REACH 2 y en un 45,8 % del conjunto de los pacientes pediátricos. Se notificaron trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 31,3 % y en el 47,7 % de los pacientes en REACH 2 y en el 14,6 % y 22,4 % de pacientes, en el conjunto de pacientes pediátricos, respectivamente. Se notificó neutropenia de grado 3 y 4 en el 17,9 % y el 20,6 % de los pacientes del estudio REACH 2 y en el 32,0 % y el 22,0 % en el conjunto de en el conjunto de los pacientes pediátricos, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes en REACH 2 (adultos y adolescentes) y en el conjunto de pacientes pediátricos (REACH 2 y REACH 4) fueron la infección por citomegalovirus (CMV) (32,3 % y 31,4 %), la sepsis (25,4 % y 9,8 %), las infecciones del tracto urinario (17,9 % y 9,8 %), hipertensión (13,4 % y 17,6 %) y náuseas (16,4 % y 3,9 %), respectivamente.

Las alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas al medicamento en REACH 2 (adultos y adolescentes) y en el conjunto de pacientes pediátricos (REACH 2 y REACH 4) fueron aumento de alanina aminotransferasa (54,9 % y 63,3 %), aumento de aspartato aminotransferasa (52,3 % y 50,0 %) e hipercolesterolemia (49,2 % y 61,2 %), respectivamente. La mayoría eran de grado 1 y 2, sin embargo, el aumento de alanina aminotransferasa de grado 3 fue notificado en el 17,6 % de los pacientes en REACH 2 y en el 27,3 % del conjunto de pacientes pediátricos.

El 29,4 % de los pacientes en REACH 2 y el 21,6 % del conjunto de pacientes pediátricos interrumpieron el tratamiento con motivo de las reacciones adversas, independientemente de la causalidad.

EICH crónica

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en REACH 3 (pacientes adultos y adolescentes) fueron anemia, hipercolesterolemia y aumento del aspartato aminotransferasa. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el conjunto de pacientes pediátricos (pacientes adolescentes del estudio REACH 3 y pacientes pediátricos del estudio REACH 5) fueron neutropenia, hipercolesterolemia y aumento de la alanina aminotransferasa.

Las alteraciones de valores de laboratorio hematológicas identificadas como reacciones adversas al medicamento en REACH 3 (pacientes adultos y adolescentes) y en el conjunto de pacientes pediátricos (REACH 3 y REACH 5) incluyeron 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 en REACH 3 y 17,0 % en el conjunto de pacientes pediátricos. Se notificaron neutropenia de grado 3 y 4 en el 9,5 % y el 6,7 % de los pacientes en REACH 3 y 17,3 % y 11,1 % en el conjunto de pacientes pediátricos, respectivamente. Se notificó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 5,9 % y 10,7 %

en pacientes adultos y adolescentes del REACH 3 y en el 7,7 % y 11,1% del conjunto de los pacientes pediátricos, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes en REACH 3 (pacientes adultos y adolescentes) y en el conjunto de pacientes pediátricos (REACH 3 y REACH 5) fueron hipertensión (15,0 % y 14,5 %) y cefalea (10,2 % y 18,2 %), respectivamente.

Las alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes identificadas en REACH 3 (pacientes adolescentes y adultos) y en el conjunto de pacientes pediátricos (REACH 3 y REACH 5) como reacciones adversas al medicamento fueron hipercolesterolemia (52,3 % y 54,9 %), aumento de aspartato aminotransferasa (52,2 % y 45,5 %) y aumento de alanina aminotransferasa (43,1 % y 50,9 %). La mayoría eran de grado 1 y 2, sin embargo, las alteraciones de valores de laboratorio de grado 3 notificadas en el conjunto de pacientes pediátricos incluyeron un aumento de alanina aminotransferasa (14,9 %) y un aumento de aspartato aminotransferasa (11,5 %).

El 18,1 % de los pacientes en REACH 3 y el 14,5 % en el conjunto de pacientes pediátricos, interrumpieron el tratamiento con motivo de las reacciones adversas, independientemente de la causalidad.

Tabla de las reacciones adversas

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con MF se evaluó utilizando los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase 3 (COMFORT I y COMFORT II) que incluyen datos de pacientes inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n=301) y pacientes que recibieron ruxolitinib después de cambiar del tratamiento de control (n=156). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencias de reacciones adversas debidas al medicamento para pacientes con MF fue de 30,5 meses (rango 0,3 a 68,1 meses).

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con PV se evaluó utilizando los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) que incluyen datos de pacientes inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n=184) y pacientes que recibieron ruxolitinib después de cambiar del tratamiento de control (n=156). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencias de reacciones adversas debidas al medicamento para pacientes con PV fue de 41,7 meses (rango de 0,03 a 59,7 meses).

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con EICH aguda se evaluó en el estudio de fase 3, REACH 2, y en el estudio de fase 2, REACH 4. REACH 2 incluyó datos de 201 pacientes ≥ 12 años de edad inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n = 152) y de pacientes que recibieron ruxolitinib después de haberse tratado con la mejor terapia disponible (MTD) (n = 49). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas debidas al medicamento fue de 8,9 semanas (rango de 0,3 a 66,1 semanas). En el conjunto de pacientes pediátricos ≥ 2 años de edad (6 pacientes del REACH 2 y 45 pacientes del REACH 4), la mediana de exposición fue de 16,7 semanas (rango de 1,1 a 48,9 semanas).

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con EICH crónica se evaluó en el estudio de fase 3, REACH 3, y en el estudio de fase 2, REACH 5. El estudio REACH 3 incluyó datos de 226 pacientes ≥ 12 años de edad inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n = 165) y de pacientes que recibieron ruxolitinib después de haberse tratado con la MTD (n = 61). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas debidas al medicamento fue de 41,4 semanas (rango de 0,7 a 127,3 semanas). En el conjunto de pacientes pediátricos ≥ 2 años de edad (10 pacientes del REACH 3 y 45 pacientes del REACH 5), la mediana de exposición fue de 57,1 semanas (rango de 2,1 a 155,4 semanas).

En el programa de ensayos clínicos la gravedad de las reacciones adversas se evaluó en base al CTCAE, definiendo grado 1=leve, grado 2=moderado, grado 3=grave, grado 4=amenaza para la vida o discapacidad, grado 5 = muerte.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos en MF y PV (Tabla 9) y en EICH aguda y crónica (Tabla 10) se encuentran listadas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase y sistema las reacciones adversas se agrupan por frecuencia, siendo la primera la más frecuente. Además,

la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 9. Categoría de frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas en los ensayos de fase 3 de MF y PV

Reacciones adversas al medicamento	Categoría de frecuencia en pacientes con MF	Categoría de frecuencia en pacientes con PV
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario ^d	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zoster ^d	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Sepsis	Frecuente	Poco frecuente
Tuberculosis	Poco frecuente	No conocidae
Reactivación del VHB	Frecuencia no conocidae	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático a, d		
Anemia ^a CTCAEc, Grado 4 ($< 6,5\text{g/dL}$) CTCAEc, Grado 3 ($< 8,0$ a $6,5\text{g/dL}$) CTCAEc, cualquier Grado	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Frecuente Muy frecuente
Trombocitopenia ^a CTCAEc, Grado 4 ($< 25.000/\text{mm}^3$) CTCAE, Grado 3 (50.000 a $25.000/\text{mm}^3$) CTCAE, cualquier Grado	Frecuente Muy frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Frecuente Muy frecuente
Neutropenia ^a CTCAEc, Grado 4 ($< 500/\text{mm}^3$) CTCAE, Grado 3 (< 1000 a $500/\text{mm}^3$) CTCAE, cualquier Grado	Frecuente Frecuente Muy frecuente	Poco frecuente Poco frecuente Frecuente
Pancitopenia ^{a,b}	Frecuente	Frecuente
Hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastro-intestinal, hematomas y otros sangrados)	Muy frecuente	Muy frecuente
Hematomas	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Muy frecuente	Frecuente
Hemorragia intracraneal	Frecuente	Poco frecuente
Otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia postquirúrgica y hematuria)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ^a CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ^a CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente

Aumento de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Aumento de la lipasa de cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Constipación	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Moretones	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasas CTCAE, Grado 3 (>5x a 20x ULN) CTCAE, cualquier grado	Frecuente Muy frecuente Muy frecuente	Frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasas CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente

a. La frecuencia está basada en nuevas alteraciones o en empeoramiento de los valores de laboratorio en comparación con los valores iniciales.

b. Se define pancitopenia cuando en el mismo análisis de laboratorio, y simultáneamente hay niveles de hemoglobina <100 g/l, recuentos plaquetarios <100x10⁹/l, y recuentos de neutrófilos <1,5x10⁹/l (o en el caso que faltara el recuento de neutrófilos, bajo recuento de glóbulos blancos de grado 2).

c. CTCAE, "Common Terminology Criteria for Adverse Events" versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = amenaza vital

d. Estas reacciones adversas al medicamento se comentan en el texto.

e. Reacciones adversas debidas al medicamento que provienen de la experiencia postcomercialización.

Tras la interrupción del tratamiento, los pacientes con MF pueden experimentar una vuelta de los síntomas de la MF como fatiga, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En ensayos clínicos en MF la puntuación total para los síntomas de MF retornó gradualmente al valor basal en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento.

Tabla 10. Categoría de frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas en los estudios clínicos en EICH

	EICH aguda (REACH2)	EICH aguda (población pediátrica)	EICH crónica (REACH3)	EICH crónica (población pediátrica)
Reacción Adversa al medicamento	Categoría de frecuencia			
Infecciones e infestaciones				
Infecciones por CMV	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE ³	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente	N/A5

Sepsis	Muy frecuente	Frecuente	<u>6</u>	<u>6</u>
Grado ≥3 CTCAE ⁴	Muy frecuente	Frecuente	<u>6</u>	<u>6</u>
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Infecciones por virus BK	<u>6</u>	<u>6</u>	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	<u>6</u>	<u>6</u>	Poco frecuente	N/A5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Anemia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Pancitopenia ²	Muy frecuente	Muy frecuente	<u>6</u>	<u>6</u>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipercolesterolemia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Frecuente	N/A5	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Frecuente	N/A5	Poco frecuente	Frecuente
Aumento de peso	<u>6</u>	<u>6</u>	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	<u>6</u>	<u>6</u>	N/A5	Frecuente
Trastorno del sistema nervioso				
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Poco frecuente	N/A5	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Lipasa elevada ¹	<u>6</u>	<u>6</u>	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	<u>6</u>	<u>6</u>	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	<u>6</u>	<u>6</u>	Poco frecuente	Frecuente
Amilasa elevada ¹	<u>6</u>	<u>6</u>	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	<u>6</u>	<u>6</u>	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	<u>6</u>	<u>6</u>	Frecuente	N/A5
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	<u>6</u>	<u>6</u>
Grado ≥3 CTCAE	Poco frecuente	N/A5	<u>6</u>	<u>6</u>
Estreñimiento	<u>6</u>	<u>6</u>	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	<u>6</u>	<u>6</u>	N/A5	N/A5
Trastornos hepato biliares				
Aumento de alanina amino transferasa ¹	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	Frecuente	N/A5	Poco frecuente	Frecuente

Aumento de aspartato amino ¹ transferasa	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	N/A5	N/A5	Poco frecuente	N/A5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre ¹	₆	₆	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	₆	₆	Frecuente	N/A5
Grado 4 CTCAE	₆	₆	Frecuente	N/A5
Trastornos renales y urinarios				
Aumento de la creatinina en sangre ¹	₆	₆	Muy frecuente	Frecuente
Grado 3 CTCAE	₆	₆	Frecuente	N/A5
Grado 4 CTCAE	₆	₆	N/A5	N/A5

1. La frecuencia está basada en nuevas alteraciones o en empeoramiento de los valores de laboratorio en comparación con los valores iniciales.

2 Pancytopenia se define como niveles de hemoglobina < 100 g/l, recuento plaquetario < 100 x 10⁹/l, y recuento de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/l (o recuento bajo de leucocitos de grado 2 si falta el recuento de neutrófilos), simultáneamente en el mismo análisis de sangre.

3 CTCAE Versión 4.03.

4 Grado ≥ 3 sepsis incluye 20 (10 %) de reacciones de grado 5 en REACH 2. No hubo casos de grado 5 en el conjunto de pacientes pediátricos

5 No aplicable: no se han notificado casos

6 “no identificada reacción adversa al medicamento en esta indicación

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Anemia

En los ensayos clínicos de fase 3 en MF, la mediana de tiempo hasta la aparición de la primera anemia de grado 2 CTCAE o superior fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3 %) interrumpió el tratamiento debido a la anemia.

En pacientes tratados con ruxolitinib los descensos medios de hemoglobina alcanzaron un nadir de aproximadamente 10 g/litro por debajo del nivel basal después de 8 a 12 semanas de tratamiento y posteriormente se recuperaron gradualmente para llegar al nuevo estado estacionario que fue de aproximadamente 5 g/litro por debajo del nivel basal. Este patrón se observó independientemente de si los pacientes habían recibido transfusión durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado, controlado con placebo, el 60,6 % de los pacientes con MF tratados con ruxolitinib y el 37,7 % de los pacientes con MF tratados con placebo recibieron transfusiones de glóbulos rojos durante el tratamiento aleatorizado. En el ensayo COMFORT-II la proporción de transfusiones de concentrado de glóbulos rojos fue de 53,4 % en el grupo de ruxolitinib y de 41,1 % en el grupo de la MTD.

En el periodo aleatorizado de los ensayos pivotaes, la anemia fue menos frecuente en pacientes con PV que en pacientes con MF (40,8 % frente a 82,4 %). En la población con PV, se notificaron acontecimientos de grado 3 y 4 CTCAE en un 2,7 % de pacientes, mientras que en los pacientes con MF la frecuencia fue del 42,56 %.

En los estudios fase 3 de EICH aguda (REACH 2) y crónica (REACH 3), se notificó anemia (todos los grados) en 75,0 % y 68,6 % de los pacientes. CTCAE de grado 3 en 47,7 % y 14,8 % de los pacientes, respectivamente. En pacientes pediátricos con EICH aguda y crónica, se notificó anemia (todos los grados) en 70,8 % y 49,1 % de los pacientes, CTCAE de grado 3 en 45,8 % y 17,0 % de los pacientes, respectivamente.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos de fase 3 en MF, en pacientes que desarrollaron trombocitopenia de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de aproximadamente 8 semanas. La trombocitopenia fue generalmente reversible con una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento. La mediana de tiempo hasta la recuperación de los recuentos de plaquetas por encima de 50.000/mm³ fue de 14 días. Durante el periodo de aleatorización, se realizaron transfusiones de plaquetas a un 4,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y a un 4,0 % de los pacientes que recibieron regímenes de control. Se registró la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia en un 0,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y un 0,9 % de los pacientes recibiendo regímenes de control. Los pacientes con un recuento de plaquetas de 100.000/mm³ a 200.000/mm³ antes del inicio del tratamiento con ruxolitinib presentaron una mayor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con pacientes con un recuento de plaquetas >200.000/mm³ (64,2 % frente a 38,5 %).

En el periodo aleatorizado de los ensayos pivotaes, la tasa de pacientes que presentaron trombocitopenia fue inferior en los pacientes con PV (16,8 %) que en los pacientes con MF (69,8 %). La frecuencia de trombocitopenia grave (es decir grados 3 y 4 CTCAE) fue inferior en pacientes con PV (2,7%) que en pacientes con MF (11,6%).

En el estudio fase 3 de EICH aguda (REACH 2), se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 en 31,3% y 47,7 % de los pacientes, respectivamente. En los estudios fase 3 de EICH crónica (REACH 3), la trombocitopenia de grado 3 y 4 fue inferior (5,9 % y 10,7 %) a la de EICH aguda. La frecuencia de trombocitopenia de grado 3 (14,6 %) y 4 (22,4 %) en los pacientes pediátricos con EICH aguda fue menor que en el estudio REACH 2. En los pacientes pediátricos con EICH crónica, la trombocitopenia de grado 3 y 4 fue menor (7,7 % y 11,1 %) que en los pacientes pediátricos con EICH aguda.

Neutropenia

En los ensayos de fase 3 en MF, en pacientes que desarrollaron neutropenia de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 12 semanas. Durante el periodo de aleatorización, en un 1,0 % de pacientes se notificaron suspensiones del tratamiento o reducciones de dosis debidas a neutropenia y un 0,3 % de pacientes interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

En el periodo aleatorizado de los estudios fase 3 en pacientes con PV, se notificó neutropenia en el 1,6 % de los pacientes expuestos a ruxolitinib en comparación con el 7 % de tratamientos estándar. En el grupo de ruxolitinib un paciente desarrolló una neutropenia de grado 4 CTCAE. Un seguimiento posterior de los pacientes tratados con ruxolitinib mostró 2 pacientes con neutropenia de grado 4 CTCAE.

En el estudio fase 3 de EICH aguda (REACH 2), se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 17,9 % y 20,6 % de los pacientes, respectivamente. En el estudio fase 3 de EICH crónica (REACH 3), la neutropenia de grado 3 y 4 fue inferior (9,5 % y 6,7 %) a la de EICH aguda. En los pacientes pediátricos con EICH aguda, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue del 32,0 % y del 22,0 %, respectivamente, y del 17,3 % y 11,1 %, respectivamente, con EICH crónica.

Hemorragia

En los estudios pivotaes de fase 3 en MF se notificaron episodios hemorrágicos (incluyendo intracraneal y gastrointestinal, hematomas y otros episodios hemorrágicos) en un 32,6 % de pacientes expuestos a ruxolitinib en un 23,2 % de pacientes expuestos a tratamientos de referencia (placebo o MTD). La frecuencia de reacciones de grado 3 a 4 fue similar para pacientes tratados con ruxolitinib o con tratamientos de referencia (4,7 % frente a 3,1 %). La mayoría de los pacientes con episodios hemorrágicos durante el tratamiento notificaron la aparición de hematomas (65,3 %). Los hematomas fueron notificados de forma más frecuente en pacientes tratados con ruxolitinib que en pacientes

tratados con tratamientos de referencia (21,3 % frente a 11,6 %). Se notificó hemorragia intracraneal en un 1 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y un 0,9 % de los tratados con tratamientos de referencia. Se notificó hemorragia gastrointestinal en un 5,0 % de pacientes tratados con ruxolitinib comparado a un 3,1 % de pacientes expuestos a tratamientos de referencia. Se notificaron otros episodios hemorrágicos (incluyendo eventos como epistaxis, hemorragia postoperatoria y hematuria) en un 13,3 % de pacientes tratados con ruxolitinib y un 10,3 % tratados con tratamientos de referencia.

Durante el seguimiento a largo plazo de los estudios clínicos de fase 3 en MF, la frecuencia acumulada de episodios hemorrágicos aumentó proporcionalmente al tiempo de seguimiento. Los hematomas fueron los eventos hemorrágicos más frecuentes (33,3 %). La hemorragia intracraneal y gastrointestinal se notificaron en un 1,3 % y en un 10,1 % de los pacientes, respectivamente.

En el periodo comparativo de los estudios de fase 3 en pacientes con PV, se notificaron episodios hemorrágicos (incluyendo intracraneal y gastrointestinal, hematomas y otros eventos hemorrágicos) en un 16,8 % de los pacientes tratados con ruxolitinib, en un 15,3 % de pacientes tratados con la MTD en el estudio RESPONSE y en un 12 % de los pacientes tratados con la MTD en el estudio RESPONSE 2. Se notificaron hematomas en un 10,3 % de los pacientes tratados con ruxolitinib, en un 8,1 % de los pacientes tratados con la MTD en el estudio RESPONSE y en un 2,7 % de los pacientes tratados con la MTD en el estudio RESPONSE 2. No se notificaron hemorragias intracraneales o gastrointestinales en pacientes tratados con ruxolitinib. Un paciente tratado con ruxolitinib presentó un episodio hemorrágico de grado 3 (hemorragia postquirúrgica); no se notificó ninguna hemorragia de grado 4. Se notificaron otros episodios hemorrágicos (incluyendo eventos como epistaxis, hemorragia postquirúrgica, sangrado gingival) en un 8,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib, en un 6,3 % de los pacientes tratados con la MTD en el estudio RESPONSE y en un 6,7 % de los pacientes tratados con la MTD en el estudio RESPONSE 2.

Durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase 3 en PV, la frecuencia acumulada de episodios hemorrágicos aumentó proporcionalmente al tiempo de seguimiento. Los hematomas fueron los episodios hemorrágicos más frecuentemente reportados (17,4 %). La hemorragia intracraneal y gastrointestinal se notificaron en un 0,3 % y en un 3,5 % de los pacientes, respectivamente.

En el *período comparativo* del estudio pivotal fase 3 de EICH aguda (REACH 2), se notificaron episodios hemorrágicos en el 25,0 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 22,0 % de los pacientes tratados con la MTD. Los subgrupos de episodios hemorrágicos fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento: hematomas (5,9 % en el grupo de ruxolitinib frente a 6,7 % en el grupo MTD), episodios gastrointestinales (9,2 % frente a 6,7 %) y otros episodios hemorrágicos (13,2 % frente a 10,7 %). Se ha notificado hemorragia intracraneal en el 0,7 % de los pacientes con la MTD y ninguno en el grupo de ruxolitinib. En los pacientes pediátricos, la frecuencia de los episodios hemorrágicos fue del 23,5 %. Los casos notificados en ≥ 5 % de los pacientes fueron cistitis hemorrágica y epistaxis (5,9 % cada uno). En los pacientes pediátricos no se notificaron episodios de hemorragia intracraneal.

En el *período comparativo* del estudio de fase 3 de EICH crónica (REACH 3), se notificaron episodios hemorrágicos en el 11,5 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 14,6 % de los pacientes tratados con la MTD. Los subgrupos de episodios hemorrágicos fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento: hematomas (4,2 % en el grupo de ruxolitinib frente a 2,5 % en el grupo MTD), episodios gastrointestinales (1,2 % frente a 3,2 %) y otros episodios hemorrágicos (6,7 % frente a 10,1 %). En los pacientes pediátricos, la frecuencia de los episodios hemorrágicos fue del 9,1 %. Los casos notificados fueron epistaxis, hematoquecia, hematoma, hemorragia tras intervenciones, y hemorragia cutánea (1,8 % cada uno). No se notificaron episodios de hemorragia intracraneal en los pacientes con EICH crónica.

Infecciones

En los estudios pivotaes de fase 3 en MF, se notificaron infecciones del tracto urinario de grado 3 y 4 en un 1,0 % de los pacientes, herpes zoster en un 4,3 % y tuberculosis en un 1,0 %. En los ensayos clínicos de fase 3 se notificó sepsis en un 3,0 % de los pacientes. Un seguimiento ampliado de los pacientes tratados con ruxolitinib no mostró tendencia a un aumento en la tasa de sepsis con el tiempo.

En el periodo aleatorizado del estudio fase 3 en pacientes con PV, se notificó una infección del tracto urinario (0,5 %) de grado 3 CTCAE y ninguna de grado 4. La tasa de herpes zoster fue similar en pacientes con PV (4,3 %) y en pacientes con MF (4,0 %). Se notificó un caso de neuralgia post-herpética de grado 3 CTCAE entre los pacientes con PV. Se notificó neumonía en el 0,5 % de los pacientes tratados con ruxolitinib en comparación con el 1,6 % de los pacientes en tratamientos estándar. No se notificó ningún caso de sepsis o de tuberculosis en el grupo de ruxolitinib.

Durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase 3 en PV, las infecciones más frecuentemente notificadas fueron del tracto urinario (11,8 %), herpes zóster (14,7 %) y neumonía (7,1 %). En el 0,6 % de los pacientes se notificaron sepsis. No se notificó ningún caso de tuberculosis durante el seguimiento a largo plazo.

En el estudio fase 3 de EICH aguda (REACH 2), durante el *periodo comparativo*, se notificaron infecciones del tracto urinario en el 9,9 % (grado ≥ 3 , 3,3 %) de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con el 10,7 % (grado ≥ 3 , 6,0 %) del grupo con la MTD. Se notificaron infecciones por CMV en el 28,3 % (grado ≥ 3 , 9,3 %) de los pacientes en el grupo de ruxolitinib en comparación con el 24,0 % (grado ≥ 3 , 10,0%) en el grupo con la MTD. Se notificaron eventos de sepsis en el 12,5% (grado ≥ 3 , 11,1 %) de los pacientes en el grupo de ruxolitinib en comparación con el 8,7 % (grado ≥ 3 , 6,0 %) en el grupo con la MTD. La infección por el virus BK se notificó sólo en el grupo de ruxolitinib en 3 pacientes con un evento de grado 3. Durante el *periodo extendido de seguimiento* de pacientes tratados con ruxolitinib, se notificaron infecciones del tracto urinario en el 17,9 % (grado ≥ 3 , 6,5 %) e infecciones por CMV en el 32,3 % (grado ≥ 3 , 11,4 %) de los pacientes. La infección por CMV con afectación de órganos se observó en muy pocos pacientes. Se notificaron colitis por CMV, enteritis por CMV e infección gastrointestinal por CMV de cualquier grado en cuatro, dos y un pacientes, respectivamente. Se notificaron eventos de sepsis, incluido choque séptico, de cualquier grado en el 25,4 % (grado ≥ 3 , 21,9 %) de los pacientes. En los pacientes pediátricos con EICH aguda, las infecciones urinarias y sepsis se notificaron en menor frecuencia (9,8 % cada uno) que en los pacientes adultos y adolescentes. En el 31,4 % de los pacientes pediátricos se notificaron infecciones por CMV (grado 3, 5,9 %).

En el estudio fase 3 de EICH crónica (REACH 3), durante el *periodo comparativo*, se notificaron infecciones del tracto urinario en el 8,5 % (grado ≥ 3 , 1,2 %) de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con el 6,3 % (grado ≥ 3 , 1,3 %) del grupo con la MTD. Se notificó infección por virus BK en el 5,5 % (grado ≥ 3 , 0,6 %) de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con el 1,3 % del grupo con la MTD. Se notificaron infecciones por CMV en el 9,1 % (grado ≥ 3 , 1,8 %) de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con el 10,8 % (grado ≥ 3 , 1,9 %) en el brazo con la MTD. Se notificaron eventos de sepsis en el 2,4 % (grado ≥ 3 , 2,4 %) de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con el 6,3 % (grado ≥ 3 , 5,7 %) en el grupo con la MTD. Durante el *periodo extendido de seguimiento* de pacientes tratados con ruxolitinib, se notificaron infecciones del tracto urinario e infecciones por virus BK en el 9,3 % (grado ≥ 3 , 1,3 %) y el 4,9 % (grado ≥ 3 , 0,4 %) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron infecciones por CMV y sepsis en el 8,8 % (grado ≥ 3 , 1,3 %) y el 3,5 % (grado ≥ 3 , 3,5 %) de los pacientes, respectivamente. En los pacientes pediátricos con EICH crónica, las infecciones urinarias se notificaron en 5,5 % de los pacientes (grado 3, 1,8 %) y por virus BK, en 1,8 % de los pacientes (ninguna de grado ≥ 3). Las infecciones por CMV ocurrieron en el 7,3 % de los pacientes (ninguna de grado ≥ 3).

Aumento de la lipasa

En el periodo aleatorizado del estudio RESPONSE, el empeoramiento de los valores de la lipasa fue mayor en el grupo de ruxolitinib que en el grupo de control, debido principalmente a las diferencias entre los aumentos de la lipasa de grado 1 (18,2 % frente a 8,1 %). Los aumentos de la lipasa de grados ≥ 2 fueron similares entre los grupos de tratamiento. En RESPONSE 2, las frecuencias fueron comparables entre el ruxolitinib y el grupo de control (10,8 % vs 8 %). Durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase 3 en PV, se notificaron un aumento de los valores de la lipasa de grado 3 y grado 4 en el 7,4 % y en el 0,9 % de los pacientes. No se informaron de signos ni de síntomas concurrentes de pancreatitis con los valores elevados de lipasa en estos pacientes.

En los estudios de fase 3 en MF, se notificaron valores elevados de lipasa en el 18,7 % y 19,3 % de los pacientes del COMFORT I del grupo de ruxolitinib y del de control, respectivamente en comparación con el 16,6 % y el 14,0 % de los pacientes del estudio COMFORT II. No se informaron de signos ni de síntomas concurrentes de pancreatitis con los valores elevados de lipasa en estos pacientes.

En el *período comparativo* del estudio fase 3 de EICH aguda (REACH 2), se notificaron nuevos, o peores valores de la lipasa en el 19,7 % de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con la del grupo con la MTD, 12,5 %; los aumentos correspondientes en el grado 3 (3,1 % frente al 5,1%) y el grado 4 (0 % frente al 0,8 %) fueron similares. Durante el seguimiento a largo plazo de los y el grado 4 (0 % frente al 0,8 %) fueron similares. Durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con ruxolitinib, se notificó un aumento de los valores de la lipasa en el 32,2 % de los pacientes; se notificaron grados 3 y 4 en el 8,7 % y el 2,2 % de los pacientes, respectivamente. En el 20,4 % de los pacientes pediátricos se notificó elevación de la lipasa (grado 3 y 4: 8,5 % y 4,1 %, respectivamente).

En el *período comparativo* del estudio fase 3 de EICH crónica (REACH 3), se notificaron nuevos, o empeoramiento de los valores de la lipasa en el 32,1 % de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con la del grupo con la MTD, 23,5 %; los aumentos correspondientes en el grado 3 (10,6 % frente al 6,2 %) y el grado 4 (0,6 % frente al 0 %) fueron similares. Durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con ruxolitinib, se notificó un aumento de los valores de la lipasa en el 35,9 % de los pacientes; se observaron grados 3 y 4 en el 9,5 % y el 0,4 % de los pacientes, respectivamente. En pacientes pediátricos, los niveles de lipasa elevados se notificaron en menor frecuencia (20,4 %, grado 3 y 4: 3,8 % y 1,9 %, respectivamente).

Aumento de la presión arterial sistólica

En los ensayos clínicos pivotaes de fase 3 en MF se observó un aumento en la presión sanguínea sistólica de 20 mmHg o más respecto al valor basal en un 31,5 % de pacientes en al menos una visita, comparado con el 19,5 % de los pacientes tratados con el control. En el COMFORT I (pacientes con MF) el aumento medio de la presión sanguínea sistólica respecto al valor basal fue de 0 a 2 mmHg con ruxolitinib frente a una disminución de 2 a 5 mmHg en el grupo con placebo. En el COMFORT II los valores medios mostraron una pequeña diferencia entre los pacientes con MF tratados con ruxolitinib y los pacientes con MF tratados con control.

En el periodo aleatorizado del ensayo pivotal en pacientes con PV, la presión arterial sistólica aumentó en 0,65 mmHg en el grupo de ruxolitinib frente a una disminución de 2 mmHg en el grupo de MTD.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se analizó la seguridad de un total de 106 pacientes de 2 a < 18 años con EICH: 51 pacientes de los estudios de EICH aguda (45 pacientes en REACH 4 y 6 pacientes en REACH 2) y 55 pacientes de los estudios de EICH crónico (45 pacientes en REACH 5 y 10 pacientes en REACH 3). El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con ruxolitinib fue similar al observado en pacientes adultos.

Pacientes de edad avanzada

Se analizó la seguridad de 29 pacientes mayores de 65 años tratados con ruxolitinib del estudio REACH 2 y de 25 pacientes del REACH 3. En general, no se identificaron nuevos problemas de seguridad y en general el perfil de seguridad de los pacientes mayores de 65 años es consistente con el de los pacientes de 18 a 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su aprobación. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto para la sobredosis de ruxolitinib. Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Dosis repetidas superiores a las recomendadas se asocian con un aumento de la mielosupresión incluyendo leucopenia, anemia y trombocitopenia. Se debe administrar un tratamiento de apoyo adecuado. No se espera que la hemodiálisis aumente la eliminación de ruxolitinib.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIONES

Envases con 60 comprimidos.

Fecha de última revisión: Junio de 2026.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original en lugar seco, desde 15°C hasta 25°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 60.592

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

 **CASASCO**