

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****JAKAVI®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Ruxolitinib

III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Tableta

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

Fosfato de Ruxolitinib equivalente a	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
de Ruxolitinib				
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	1 tableta	1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**Mielofibrosis**

Jakavi® está indicado para el tratamiento de la mielofibrosis idiopática crónica o mielofibrosis secundaria a policitemia vera o secundaria a trombocitemia idiopática.

Policitemia vera

Jakavi® 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)

Jakavi® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad de injerto contra huésped, aguda o crónica, que tienen una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otros tratamientos sistémicos.

V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**FARMACOCINETICA****Absorción**

El 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 los estudios clínicos, el 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 mayor. La $C_{m\acute{a}x}$ y la exposición total (ABC) promedio 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 cetógena. La $C_{m\acute{a}x}$ media disminuyó moderadamente (un 24%) pero el ABC promedio permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) durante la administración con una comida cetógena.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario es de 72 litros en pacientes con mielofibrosis (MF), con una variabilidad interindividual del 29.4%, y de 75 litros en los pacientes con policitemia vera (PV), con una variabilidad interindividual asociada del 22.6%. El ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, se fija a proteínas plasmáticas en un 97% *in vitro*, principalmente a la albúmina. Un estudio de distribución cuantitativa por autorradiografía del cuerpo entero en ratas reveló que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación/Metabolismo

Los estudios efectuados *in vitro* indican que las principales enzimas responsables del metabolismo del ruxolitinib son el CYP3A4 y el CYP2C9. 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 el ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es un inductor potente de las formas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de [¹⁴C]-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. El tiempo de vida media de eliminación del ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente.

Linealidad o no linealidad

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

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, género o raza

Los estudios en sujetos sanos no han revelado diferencias importantes en la farmacocinética del ruxolitinib entre personas de sexo o raza distintos. Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con mielofibrosis (MF) no reveló ninguna relación clara entre la depuración del fármaco administrado por vía oral y la edad o raza de los pacientes. La depuración fue de 17.7 L/h en las mujeres y de 22.1 L/h en los varones, con una variabilidad interindividual del 39% en los pacientes con mielofibrosis (MF). La depuración fue de 12.7 L/h en los pacientes con policitemia vera, con una variabilidad interindividual del 42%, y no se apreció 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 los pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis única de 25 mg de **Jakavi®**, la farmacocinética de los sujetos que padecían diversos grados de insuficiencia renal y de los sujetos con función renal normal fue similar. No obstante, las ABC plasmáticas de los metabolitos del ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal y de forma más pronunciada en los sujetos con nefropatía terminal que necesitaban hemodiálisis. El ruxolitinib no se elimina por diálisis. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor que 30 mL/min). En los pacientes con nefropatía terminal se recomienda modificar la pauta posológica (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y la farmacodinamia del **Jakavi®** se evaluaron en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática que habían recibido una dosis única de 25 mg de ruxolitinib. El ABC promedio del ruxolitinib aumentó en un 87%, un 28% o un 65% en los pacientes con insuficiencia 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 insuficiencia hepática a juzgar por las puntuaciones de Child-Pugh. En los pacientes con insuficiencia hepática el tiempo de vida media de eliminación terminal fue mayor que en los testigos sanos (4.1-5.0 horas frente a 2.8 horas). Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con MF y PV que presenten insuficiencia hepática (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

No se ha observado que la insuficiencia hepática leve, moderada o grave en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) tenga impacto significativo en ningún parámetro del modelo farmacocinético poblacional.

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico, Código ATC

Código ATC propuesto: L01XE-18 (inhibidores de proteína-cinasas)

Mecanismo de acción.

El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las cinasas 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 cinasas median la transducción de señales iniciadas por varias citocinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. La transducción de señales vía JAK implica la incorporación de (STATs) transductores de señales y activadores de la transcripción a los receptores de las citocinas y la activación y el traslado posterior de los (STATs) al núcleo celular, donde modulan la expresión génica. La desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas y a una mayor proliferación y supervivencia de células malignas.

Se sabe que la mielofibrosis (MF) y la policitemia vera (PV) son neoplasias mieloproliferativas (NMP) asociadas a una desregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Los fundamentos de la desregulación son, entre otros, las concentraciones elevadas de citocinas circulantes, que activan la vía JAK-STAT, las mutaciones de ganancia funcional, como *JAK2V617F*, y el silenciamiento de los mecanismos de regulación negativa. Los pacientes con mielofibrosis presentan una desregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, con independencia del estado (positivo o negativo) de la mutación *JAK2V617F*. Más del 95% de los pacientes con 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 citocinas, de neoplasias malignas hemáticas, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citocinas 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 citocinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF- α IL-6) y dio lugar a una supervivencia murina significativamente mayor en dosis que no produjeron efectos mielodepresores.

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citocinas, en la sangre de los sujetos sanos y pacientes con mielofibrosis y policitemia vera. 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 los sujetos sanos como en los pacientes con (MF) mielofibrosis, lo cual indica que no se produce una acumulación de compuesto original ni de metabolitos activos.

Las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios, como el TNF- α , la IL-6 y la PCR, que se asocian a síntomas generales en los pacientes con mielofibrosis disminuyen después del tratamiento con **Jakavi®**. Los pacientes con mielofibrosis no se vuelven resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con **Jakavi®** con el paso del tiempo. En los pacientes con policitemia vera las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios también disminuyen después del tratamiento con **Jakavi®**.

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

Estudios Clínicos

Mielofibrosis

Se realizaron dos estudios aleatorizados de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con mielofibrosis (MF) (ya sea primaria o bien secundaria a policitemia vera [PV] 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 2 de riesgo intermedio (2 factores pronósticos) o de riesgo alto (3 o más factores pronósticos), según los Criterios de Consenso del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). Los factores pronósticos que comprendían dichos criterios eran: edad > 65 años, presencia de síntomas generales (disminución del peso, fiebre, sudores nocturnos), anemia (hemoglobina < 10 g/dl), leucocitosis (antecedentes de cifras leucocitarias > 25 × 10⁹/l) y blastos circulantes ≥ 1%. La dosis inicial de **Jakavi®** se basó en la cifra de plaquetas. Los pacientes con cifras plaquetarias de entre 100 000 y 200 000/mm³ recibieron inicialmente 15 mg de ruxolitinib (**Jakavi®**) dos veces al día, y los que tenían cifras plaquetarias > 200 000/mm³ recibieron inicialmente 20 mg de ruxolitinib (**Jakavi®**) dos veces al día. Los pacientes con cifras de plaquetas ≤ 100 000/mm³ no fueron aptos para participar en los estudios COMFORT. En el estudio EXPAND, un ensayo de fase Ib, sin enmascaramiento y de búsqueda de dosis en pacientes con MF primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática), la dosis inicial máxima segura para los pacientes con cifras de plaquetas iniciales ≥ 50 000 y < 100 000/mm³ fue de 10 mg administrados dos veces al día. En los estudios COMFORT, las dosis se individualizaron según la tolerabilidad y la eficacia: se administraron dosis máximas de 20 mg dos veces al día a los pacientes con cifras plaquetarias de 100 000 a ≤ 125 000/mm³, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con cifras plaquetarias de 75 000 a ≤ 100 000/mm³, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con cifras plaquetarias de 50 000 a ≤ 75 000/mm³.

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

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

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

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

En el estudio COMFORT-I, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 68 años, el 61% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 54%, de sexo masculino. La mitad de los pacientes (50%) padecían mielofibrosis primaria [MFP], el 31% sufrían de mielofibrosis post- policitemia vera y el 18% padecían mielofibrosis post-trombocitemia esencial. El 21% de los pacientes recibieron transfusiones de eritrocitos durante el período de 8 semanas de inclusión en el estudio.

La cifra mediana de plaquetas fue de 251 000/mm³. El setenta y seis por ciento (76%) 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 del grupo de **Jakavi®** sufrían de anemia de grado 1; el 31.6%, de grado 2, y el 4.5%, de grado 3, mientras que en el grupo del placebo, el 35.8% padecían de anemia de grado 1; el 35.1%, de grado 2; el 4.6%, de grado 3, y el 0.7%, de grado 4. Se detectó trombocitopenia de grado 1 en el 12,9% de los pacientes del grupo de **Jakavi®** y en el 13.2% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio COMFORT-II, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 66 años, el 52% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 57%, de sexo masculino. El 53% de los pacientes padecían mielofibrosis primaria, el 31% sufrían de mielofibrosis post- policitemia vera y el 16% padecían mielofibrosis post- trombocitemia esencial. El diecinueve por ciento (19%) de los pacientes fueron considerados «dependientes de transfusiones» al inicio. El bazo de los pacientes tenía una longitud mediana palpable de 15 cm.

Al inicio del estudio, el 34,2% de los pacientes del grupo de **Jakavi®** sufrían de anemia de grado 1; el 28.8%, de grado 2, y el 7.5%, de grado 3, mientras que en el grupo del MTD, el 37% padecieron de anemia de grado 1; el 27.4%, de grado 2; el 13.7%, de grado 3, y el 1.4%, de grado 4. Se detectó trombocitopenia de grado 1 en el 8.2% de los pacientes del grupo de **Jakavi®** y en el 9,6% de los pacientes del grupo del MTD. Los análisis del criterio principal de eficacia de los estudios COMFORT-I y COMFORT-II se presentan en la Tabla 1. En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de **Jakavi®** presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio en comparación con el placebo (COMFORT-I) o con el mejor tratamiento disponible [MTD] (COMFORT-II).

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

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi® (N = 155)	Placebo (N = 153)	Jakavi® (N = 144)	Mejor tratamiento Disponible [MTD] (N = 72)
Tiempo	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de sujetos con reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
Intervalo de confianza del 95%	34.1; 50.1	0; 3.6	21.3; 36.6	0.0; 5.0
Valor de <i>p</i>	< 0.0001		< 0.0001	

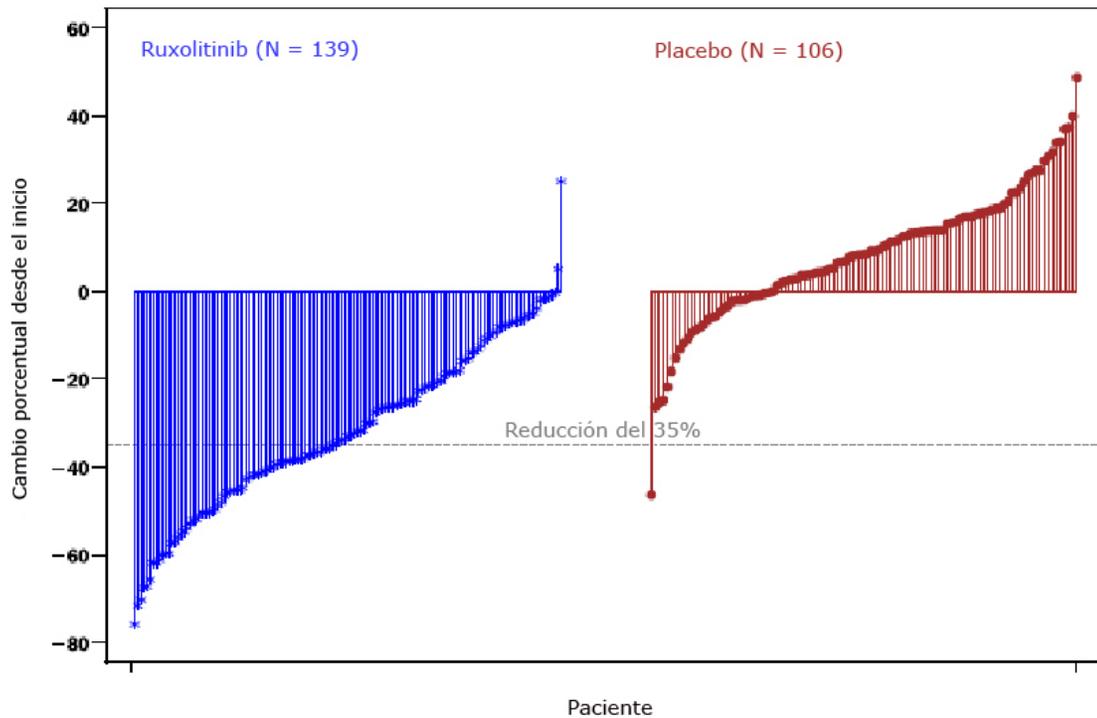
En el estudio COMFORT-I, el 41,9% de los pacientes del brazo de **Jakavi®** presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 24 con respecto al inicio, frente al 0.7% de los pacientes del brazo del placebo. Una proporción similar de pacientes del brazo de **Jakavi®** presentaban una reducción $\geq 50\%$ en la longitud del bazo palpable.

En el estudio COMFORT-II, el 28.5% de los pacientes del brazo de **Jakavi®** presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 48 con respecto al inicio, frente a ninguno de los pacientes (0%) del grupo que recibió el mejor tratamiento disponible. Uno de los criterios secundarios fue la proporción de pacientes que presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 24 (con respecto al inicio). Una proporción significativamente mayor de pacientes del brazo de **Jakavi®** igual a 46 (31.9%) presentaban dicha reducción, frente a ninguno de los pacientes (0%) del brazo que recibió el mejor tratamiento disponible (valor de $p < 0.0001$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes del brazo de **Jakavi®** presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, con independencia de la presencia o la ausencia de la mutación JAK2V617F o del subtipo de enfermedad (mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera o mielofibrosis post- trombocitemia esencial).

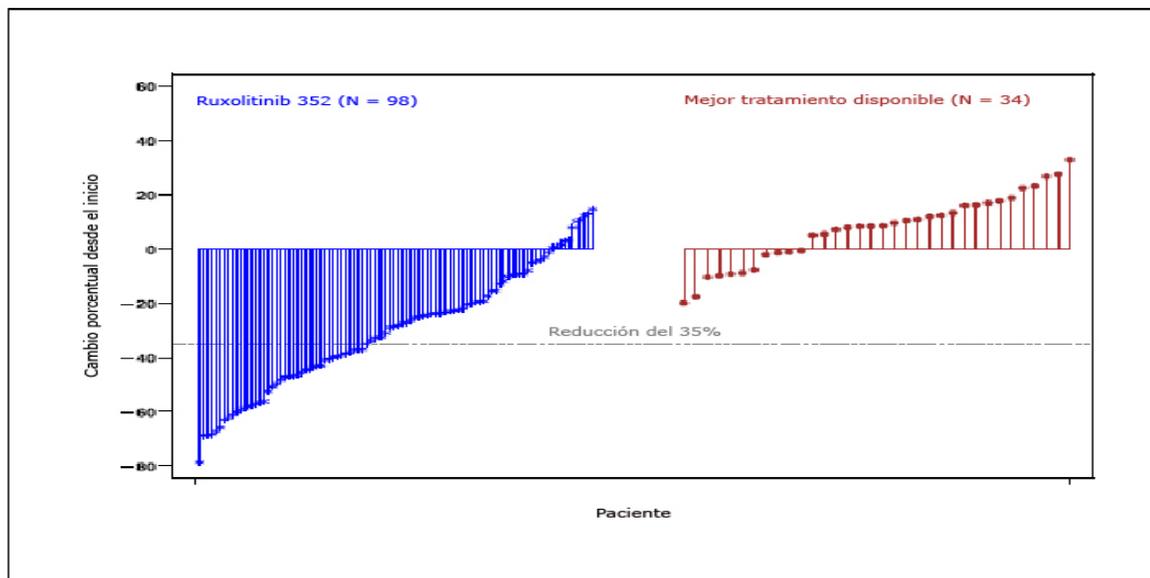
La Figura 12-1 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 en el estudio COMFORT-I. De los 139 pacientes del grupo de **Jakavi®** en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos, excepto dos, presentaron algún grado de reducción del volumen del bazo a la semana 24, siendo la reducción mediana del 33%. En los 106 pacientes del grupo del placebo en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 24 hubo un aumento mediano del 8.5%.

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



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

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



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

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

Estadístico	Jakavi® (COMFORT-I)	Jakavi® (COMFORT-II)
Probabilidad de más de 12 semanas de duración (IC del 95%)	0.98 (0.89; 1.00)	0.92 (0.82; 0.97)
Probabilidad de más de 24 semanas de duración (IC del 95%)	0.89 (0.75; 0.95)	0.87 (0.76; 0.93)
Probabilidad de más de 36 semanas de duración (IC del 95%)	0.71 (0.41; 0.88)	0.77 (0.63; 0.87)
Probabilidad de más de 48 semanas de duración (IC del 95%)	No procede	0.52 (0.18; 0.78)

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

Jakavi® mejora los síntomas relacionados con la [MF] mielofibrosis y la calidad de vida de los pacientes con mielofibrosis (primaria o post- policitemia vera o post-trombocitemia esencial). En el estudio COMFORT-I, los síntomas de mielofibrosis se registraron usando el diario MF-SAF v2.0 como instrumento electrónico, que los pacientes completaban todos los días. El cambio con respecto al inicio de la puntuación total a la semana 24 fue uno de los criterios secundarios de este estudio. Una proporción significativamente mayor de pacientes del brazo de **Jakavi®** presentaban una mejora \geq 50%, con respecto al inicio, de la puntuación total de síntomas a la semana 24 en comparación con el brazo del placebo (45.9% y 5.3%, respectivamente, $p < 0.0001$ usando la prueba de la ji al cuadrado). En ambos estudios, COMFORT-I y COMFORT-II, se registró una mejora de la calidad de vida general mediante el cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer). En el estudio COMFORT-I, **Jakavi®** se comparó con el placebo al cabo de 24 semanas, y en el estudio COMFORT-II, **Jakavi®** se comparó con el mejor tratamiento disponible al cabo de 48 semanas. Al inicio de ambos estudios, las puntuaciones de las subescalas individuales del QLQ-C30 eran similares en los grupos de **Jakavi®** y de comparación. A la semana 24 del estudio COMFORT-I, según el QLQ-C30 de la EORTC, el grupo de **Jakavi®** presentó una mejora significativa de la calidad de vida o del estado de salud general en comparación con el brazo del placebo (cambio medio de +12.3 y -3.4 en los grupos de **Jakavi®** y del placebo, respectivamente, $p < 0.0001$). A las semanas 24 y 48, el brazo de **Jakavi®** del estudio COMFORT-II evidenció una tendencia hacia una mejora de la calidad de vida o del estado de salud general en comparación con el mejor tratamiento disponible —criterio exploratorio—, lo cual concuerda con los resultados del estudio COMFORT-I.

En el estudio COMFORT-I, tras un seguimiento mediano de 34.3 meses, la tasa de mortalidad fue del 27.1% (42 de 155 pacientes) en el grupo del ruxolitinib y del 35.1% (54 de 154) en el del placebo. Hubo un 31.3% de reducción del riesgo de muerte en el grupo del ruxolitinib en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0.687; IC del 95%: 0.459; 1.029; $p = 0.0668$). En el análisis final, tras una mediana de seguimiento de 61.7 meses, la reducción del riesgo de muerte se mantuvo en 30.7% (HR = 0.693; IC del 95%: 0.503; 0.956, $p = 0.025$).

En el estudio COMFORT-II, tras un seguimiento mediano de 34.7 meses, la tasa de mortalidad fue del 19.9% (29 de 146 pacientes) en el grupo del **Jakavi®** y del 30.1% (22 de 73) en el del mejor tratamiento disponible (MTD). Hubo un 52% de reducción del riesgo de muerte en el grupo del **Jakavi®** en comparación con el MTD (HR = 0.48; IC del 95%: 0.28; 0.85; $p = 0.009$). En el análisis final, tras una mediana de seguimiento de 55.9 meses, la reducción del riesgo de muerte fue acorde al estudio COMFORT-I (HR = 0.67; IC del 95%: 0.44; 1.02; $p = 0.062$).

Policitemia vera

Se llevó a cabo un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE) en 222 pacientes con policitemia vera que eran resistentes o intolerantes a la hidoxicarbamida. Un total de ciento diez (110) pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo del ruxolitinib y 112, al grupo del MTD. La dosis inicial de **Jakavi®** fue de 10 mg dos veces al día. En ciertos pacientes la dosis se ajustó según la tolerabilidad y la eficacia del medicamento administrándose como máximo 25 mg dos veces al día. El MTD, que el investigador eligió en función del cuadro del paciente, incluía hidoxicarbamida (59.5%), interferón o interferón pegilado (11.7%), anagrelida (7.2%), pipobromán (1.8) y observación (15.3%).

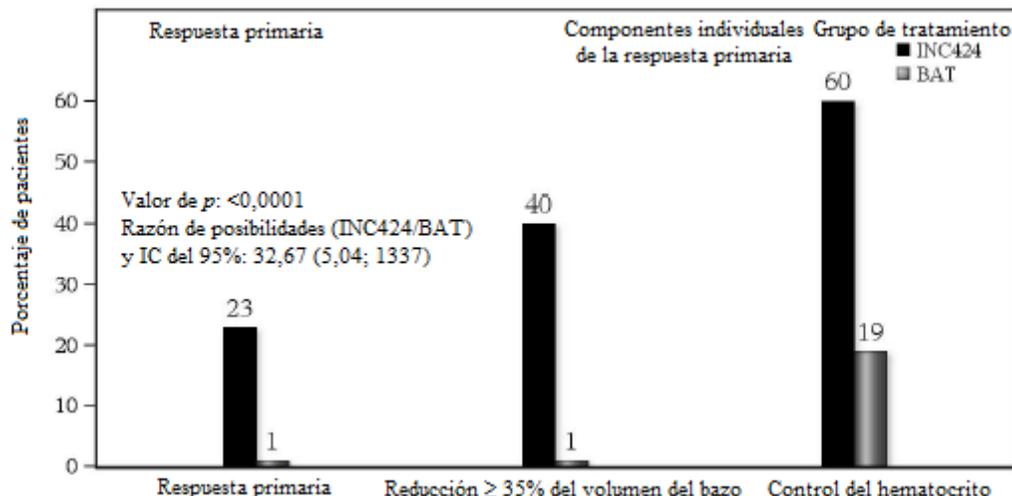
Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre ambos grupos terapéuticos. La edad mediana era de 60 años (intervalo de valores: 33 a 90 años). Los pacientes del grupo del ruxolitinib tenían diagnóstico de policitemia vera desde hacía 8.2 años (mediana de valores) y habían recibido un tratamiento previo con hidoxicarbamida durante una mediana de 3 años aproximadamente. La mayoría de los pacientes (> 80%) habían tenido por lo menos dos flebotomías en las 24 semanas previas a la selección.

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

El estudio cumplió su objetivo principal y una proporción mayor de pacientes del grupo de **Jakavi®** satisficieron el criterio principal compuesto, así como cada uno de sus componentes. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de **Jakavi®** (el 23%) que del grupo del MTD (el 0.9%) lograron una respuesta primaria ($p < 0.0001$). Se logró el control del hematocrito (HCT) en el 60% de los pacientes del brazo de **Jakavi®** y en solo el 18.75% de los pacientes que tomaron el MTD, y se consiguió una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo en el 40% de los pacientes que tomaron **Jakavi®** y en solo el 0.9% de los pacientes del grupo del MTD (Figura 3).

También se satisficieron los dos criterios secundarios clave: la proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa fue del 23.6% con **Jakavi®** y del 8.0% con el MTD ($p = 0.0013$), y la proporción de pacientes que lograron una respuesta primaria duradera a la semana 48 fue del 20% con **Jakavi®** y del 0.9% con el MTD ($p < 0.0001$).

Figura 3 Pacientes que satisficieron el Criterio Principal y los Componentes del Criterio Principal a la semana 32.



La carga sintomática se evaluó usando la puntuación total de síntomas (TSS) del Formulario de Evaluación de los Síntomas de Neoplasias Mieloproliferativas (NMP-SAF), un diario electrónico del paciente que contiene preguntas sobre 14 ítems. A la semana 32, el 49% y el 64% de los pacientes del grupo del **Jakavi®** lograron una reducción ≥ 50% en la TSS-14 (TSS basada en 14 ítems) y la TSS-5 (TSS basada en 5 ítems), respectivamente, y solo el 5% y el 11% de los pacientes que recibieron el MTD, respectivamente, lograron tal reducción.

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

Se hicieron análisis adicionales del estudio RESPONSE para evaluar la durabilidad de la respuesta a la semana 80 solo en el grupo de **Jakavi®**. En este grupo, el 83% de los pacientes estaban todavía en tratamiento a la semana 80 y la semana 256 después de la aleatorización. De los 25 pacientes que lograron una respuesta primaria a la semana 32, tres pacientes habían progresado en la semana 80, y seis pacientes en la semana 256. La probabilidad de haber mantenido una respuesta desde la semana 32 hasta la semana 80, y desde la semana 32 hasta la semana 256, fue del 92% y del 74%, respectivamente (ver la Tabla 3).

Tabla 3 Duración de la respuesta primaria en el estudio RESPONSE hasta la semana 256

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Respuesta primaria lograda a la semana 32*, n/N (%)	25/110 (23%)	N/A	N/A
Pacientes que mantuvieron la respuesta primaria	N/A	22/25	19/25
Probabilidad de mantener la respuesta primaria	N/A	92%	74%

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

N/A: No aplica

Un segundo estudio, abierto, aleatorizado, de fase IIIb con control activo (RESPONSE-2) se realizó en 149 pacientes con policitemia vera (PV) que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea, pero sin esplenomegalia palpable. Setenta y cuatro pacientes fueron asignados al azar al brazo **Jakavi®** y 75 pacientes en el brazo de MTD. La dosis inicial y ajustes de la dosis de **Jakavi®** y MTD seleccionados por el investigador fueron similares al estudio RESPONSE. La base de datos demográficos y características de la enfermedad fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento y similar a la población de pacientes del estudio RESPONSE. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron el control HCT (ausencia de elegibilidad de la flebotomía) en la semana 28. La variable secundaria de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzan la remisión hematológica en la semana 28.

El estudio RESPONSE-2 cumplió con el objetivo primario con una mayor proporción de pacientes en el brazo de **Jakavi®** (62.2%) en comparación con el brazo del MTD (18,7%) logrando el objetivo primario ($p < 0,0001$). La variable secundaria de valoración también se cumplió ya que una cantidad significativamente mayor de pacientes lograron una remisión hematológica completa en el brazo **Jakavi®** (23.0%) comparado con el grupo (MTD) (5.3%; $p = 0.0019$). En la semana 28, la proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 50\%$ en la carga de síntomas, medido por la puntuación total de los síntomas NMP-SAF fue del 45.3% en el grupo **Jakavi®** y el 22.7% en el grupo MTD.

Enfermedad del injerto contra huésped

En dos estudios de fase III aleatorizados, multicéntricos y sin enmascaramiento se investigó el uso de **Jakavi®** en pacientes mayores de 12 años con EICH aguda (REACH2) o EICH crónica (REACH3) después de un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (alloSCT, por sus siglas en inglés) y que presentaron una respuesta insuficiente a los corticoesteroides y a otros tratamientos sistémicos. La dosis inicial de **Jakavi®** fue de 10 mg dos veces al día.

Enfermedad del injerto contra huésped aguda

En el estudio REACH2, 309 pacientes con EICH aguda refractaria a corticoesteroides de grado II a IV fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir **Jakavi®** o MTD (mejor tratamiento disponible). Se estratificó a los pacientes en función de la gravedad de la EICH aguda en el momento de la aleatorización. Se determinó resistencia a los corticoesteroides cuando los pacientes presentaban progresión después de al menos 3 días, no lograban una respuesta después de 7 días o presentaban una recaída al reducir la dosis de corticoesteroide.

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

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

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

La demografía inicial y las características de la enfermedad estaban equilibrados entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 54 años (intervalo: de 12 a 73 años). De los pacientes incluidos en el estudio, el 2.9% fueron adolescentes, el 59.2% fueron varones y el 68.9% fueron de raza blanca. La mayoría de los pacientes incluidos presentaron una neoplasia maligna subyacente.

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

Los motivos por los que los pacientes tuvieron una respuesta insuficiente a los corticoesteroides en los grupos de tratamiento con **Jakavi®** y con el MTD fueron: i) fracaso en lograr una respuesta después de 7 días de tratamiento con corticoesteroides (46.8% y 40.6%, respectivamente); ii) fracaso de la reducción gradual de los corticoesteroides (30.5% y 31.6%, respectivamente), o iii) progresión de la enfermedad después de 3 días de tratamiento (22.7% y 27.7%, respectivamente).

Entre todos los pacientes, los órganos afectados con más frecuencia por la EICH fueron la piel (54.0%) y el tracto gastrointestinal inferior (68.3%). En el grupo de **Jakavi®** hubo más pacientes con EICH aguda con afectación cutánea (60.4%) y hepática (23.4%) que en el grupo del MTD (afectación cutánea: 47.7%; afectación hepática: 16.1%).

El tratamiento sistémico previo para la EICH aguda utilizado con más frecuencia consistió en corticoesteroides + CNI (49.4% en el grupo de **Jakavi®** y 49% en el grupo del MTD).

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

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

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

El estudio REACH2 cumplió su objetivo principal. La TRG al día 28 de tratamiento resultó ser más alta en el grupo de **Jakavi®** (62.3%) que en el del MTD (39.4%). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de *p* unilateral en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada <0.0001, OR: 2.64; IC del 95%: 1.65; 4.22).

También se observó una mayor proporción de pacientes con respuesta completa en el grupo de **Jakavi®** (34.4%) que en el del MTD (19.4%).

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

De los pacientes sin respuesta al día 28 en los grupos de **Jakavi®** y del MTD, el 2.6% y el 8.4% presentaron progresión de la enfermedad, respectivamente.

Los resultados globales se presentan en la Tabla 4.

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

	Jakavi®		MTD	
	N = 154		N = 155	
	n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%
Respuesta global	96 (62.3)	54.2; 70.0	61 (39.4)	31,6; 47.5
OR (IC del 95%)	2.64 (1.65; 4.22)			
Valor de p	p < 0.0001			

	Jakavi®		MTD	
	N = 154		N = 155	
	n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%
Respuesta completa	53 (34.4)		30 (19.4)	
Respuesta parcial	43 (27.9)		31 (20.0)	

Se cumplió el criterio de valoración secundario clave del estudio. La TRG duradera al día 56 fue del 39.6% (IC del 95%: 31.8; 47.8) en el grupo de **Jakavi®** y del 21.9% (IC del 95%: 15.7; 29.3) en el grupo del MTD. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (OR: 2.38; IC del 95%: 1.43; 3.94; p = 0.0005). La proporción de pacientes con RC fue del 26.6% en el grupo de **Jakavi®** y del 16.1% en el grupo del MTD. En total, 49 pacientes inicialmente aleatorizados al grupo del MTD pasaron al grupo de **Jakavi®**.

En cuanto al criterio de valoración secundario (la SSF), se observaron menos eventos en el grupo de **Jakavi®** (91; 59.1%) que en el del MTD (121; 78.1%). Entre los pacientes aleatorizados, la tasa de incidencia estimada de experimentar un evento definitorio de SSF a lo largo del mes fue más baja en el grupo de **Jakavi®** (18.47%; IC del 95%: 12.74; 25.04) que en el del MTD (49.13%; IC del 95%: 40.94; 56.80). Los datos adicionales de seguimiento siguen siendo favorables a **Jakavi®**. La mediana de la SSF con **Jakavi®** fue estadísticamente más prolongada que con el MTD (4.86 meses en comparación con 1.02 meses; HR: 0.49, IC del 95%: 0.37; 0.63; p < 0.0001).

Enfermedad del injerto contra huésped crónica

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

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

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

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

La demografía inicial y las características de la enfermedad al inicio se equilibraron entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 49 años (intervalo: de 12 a 76 años). De los pacientes incluidos en el estudio, el 3.6% fueron adolescentes, el 61.1% fueron varones y el 75.4% fueron de raza blanca. La mayoría de los pacientes incluidos presentaron una neoplasia maligna subyacente.

La gravedad en el momento del diagnóstico de la EICH crónica resistente a corticoesteroides se equilibró entre los dos grupos de tratamiento, siendo moderada en el 41% y el 45% y grave en el 59% y el 55% de los pacientes de los grupos de **Jakavi®** y del MTD, respectivamente.

La respuesta insuficiente de los pacientes a los corticoesteroides en los grupos de **Jakavi®** y del MTD se caracterizó por: i) ausencia de respuesta o progresión de la enfermedad después de al menos 7 días de tratamiento con dosis de corticoesteroides, expresadas en equivalentes de prednisona, de 1 mg/kg/d (37.6% y 44.5%, respectivamente); ii) persistencia de la enfermedad después de 4 semanas de tratamiento con 0.5 mg/kg/d (35.2% y 25.6%), o iii) dependencia de los corticoesteroides (27.3% y 29.9%, respectivamente).

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

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

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

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

El estudio REACH3 cumplió su objetivo principal. La TRG a la semana 24 fue más alta en el grupo de **Jakavi®** (49.7%) que en el del MTD (25.6%). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de p unilateral en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada <0.0001, OR: 2.99; IC del 95%: 1.86; 4.80). Los resultados se presentan en la Tabla 5.

De los pacientes sin respuesta al día 1 del ciclo 7 en los grupos de **Jakavi®** y del MTD, el 2.4% y el 12.8% presentaron progresión de la enfermedad, respectivamente.

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

	Jakavi®		MTD	
	N = 165		N = 164	
	n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%
Respuesta global	82 (49.7)	41.8; 57.6	42 (25.6)	19.1; 33.0
OR (IC del 95%)	2.99 (1.86; 4.80)			
Valor de p	p < 0.0001			
Respuesta completa	11 (6.7)		5 (3.0)	
Respuesta parcial	71 (43.0)		37 (22.6)	

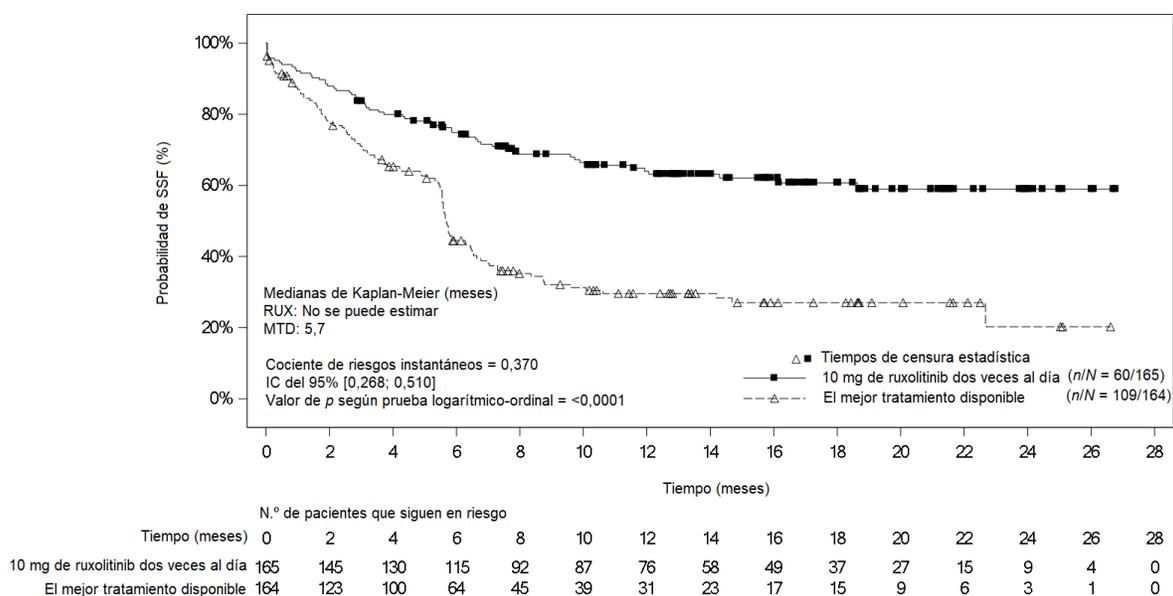
También se cumplieron los dos criterios de valoración secundarios clave. La SSF demostró que **Jakavi®** fue superior al MTD de forma estadísticamente significativa (HR: 0.370; IC del 95%: 0.268; 0.510), con una disminución del riesgo del 63% (ver Figura 4). La probabilidad de SSF a los 6 meses (IC del 95%) fue del 74.9%

(67.5%; 80.9%) y del 44.5% (36.5%; 52.1%) en los grupos de **Jakavi®** y del MTD, respectivamente. La mayoría de los eventos definitorios de SSF consistieron en «adición o inicio de otro tratamiento sistémico para la EICH crónica». La probabilidad de este evento a los 6 meses fue del 13.5% y del 48.5% en los grupos de **Jakavi®** y del MTD, respectivamente. La tasa de pacientes con respuesta, según una mejoría ≥ 7 puntos de la puntuación total de síntomas respecto a la mLSS inicial, mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0011$) entre los grupos de **Jakavi®** (24.2%) y del MTD (9.8%).

Otro criterio de valoración secundario fue la mejor respuesta global (MRG), definida como la proporción de pacientes que lograron una TRG (RC + RP) en algún momento hasta el día 1 del ciclo 7. La MRG hasta el día 1 del ciclo 7 fue más alta en el grupo de **Jakavi®** (76.4%) que en el del MTD (60.4%).

La probabilidad estimada de mantener la MRG a los 12 meses fue más alta en el grupo de **Jakavi®** que en el del MTD (64.5% [IC del 95%: 58.9; 76.3] y 40.3% [IC del 95%: 30.3; 50.2]).

Figura 1 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia sin fracaso



VI.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo, lactancia y en menores de 18 años. (excepto para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped)

VII.- PRECAUCIONES GENERALES

Disminución de células sanguíneas

El tratamiento con **Jakavi®** puede provocar reacciones hematológicas adversas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con **Jakavi®** debe realizarse una biometría hemática completa (ver la frecuencia de supervisión en DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Se ha observado que los pacientes con MF que presentan cifras reducidas de plaquetas ($< 200,000/mm^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

El tratamiento de la trombocitopenia suele ser reversible y consiste usualmente en la reducción de la dosis o la interrupción temporal de **Jakavi®**. No obstante, pueden necesitarse transfusiones de plaquetas, si están indicadas clínicamente (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. En dichos pacientes también debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o la interrupción del tratamiento.

La neutropenia (CAN <500/mm³) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la interrupción temporal de **Jakavi®** (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Se deben vigilar las biometrías hemáticas, cuando sea clínicamente conveniente y se debe ajustar la dosis si fuera necesario (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Infecciones

Se han registrado infecciones por bacterias, micobacterias, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con **Jakavi®**. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben **Jakavi®** para detectar los signos y síntomas de infección y debe iniciarse un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con **Jakavi®** no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

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

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

Herpes zóster

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

Cáncer de piel no-melanocítico

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

Dislipidemia o aumento de la lipidemia

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosis inicial de **Jakavi®** se deberá reducir en los pacientes con insuficiencia renal grave. En el caso de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requieran diálisis, la dosis inicial se deberá basar en los recuentos plaquetarios para los pacientes con MF (mielofibrosis), mientras que la dosis inicial recomendada es una dosis única de 10 mg para pacientes con PV (policitemia vera) y EICH (enfermedad del injerto contra huésped). Las dosis subsiguientes para pacientes con mielofibrosis o con policitemia vera o con enfermedad del injerto contra huésped deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones posteriores de la dosis se deberán basar en la seguridad y la eficacia del fármaco (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia hepática

La dosis inicial de **Jakavi®** se deberá reducir en los pacientes con MF y PV que presentan insuficiencia hepática. Las modificaciones posteriores de la dosis se deberán basar en la seguridad y la eficacia del fármaco. En pacientes con EICH que presentan insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis inicial (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Interacciones

Si **Jakavi®** se administrará concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con MF, PV o inhibidores duales moderados de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (por ej., fluconazol), en pacientes con MF, PV y EICH, la dosis se deberá reducir en aproximadamente 50 % (para la frecuencia de supervisión, ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Efectos de la suspensión del tratamiento

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis [MF] cuando se interrumpe el tratamiento con **Jakavi®**. Se han observado casos de pacientes que presentaron eventos adversos graves posterior a la suspensión del tratamiento con **Jakavi®**, en especial en presencia de enfermedades agudas intercurrentes. No se ha determinado si la suspensión abrupta de **Jakavi®** contribuyó a la aparición de estos eventos. A menos que sea necesaria la suspensión abrupta del tratamiento, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de **Jakavi®**.

VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han realizado estudios comparativos adecuados con **Jakavi®** en mujeres embarazadas. En los estudios de toxicidad para la función reproductora realizados en ratas y conejas se han observado embriotoxicidad y fetotoxicidad inducidas por el ruxolitinib. Posterior a la exposición prenatal se observó una mayor pérdida posterior a la implantación en conejos y reducciones del peso fetal en ratas y conejos. Estos efectos se produjeron con exposiciones (ABC) de aproximadamente 2 veces (en ratas) y 0.07 veces (en conejos) en relación con la exposición clínica a la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día.

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

Datos

Datos en animales

En un estudio con ratas y conejos gestantes se administró ruxolitinib por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 15, 30 o 60 mg/kg/d en ratas y 10, 30 o 60 mg/kg/d en conejos hembras. No hubo evidencia de teratogenia. Sin embargo, se observaron disminuciones de alrededor del 9% en los pesos fetales en ratas tratadas con la dosis más alta y tóxica para la madre (60 mg/kg/d). La exposición (ABC) que se alcanza con esta dosis es el doble de la exposición clínica que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día. En conejos hembras, se observaron descensos de alrededor del 8% en los pesos fetales con la dosis más alta y tóxica para la madre (60 mg/kg/d). La exposición que se alcanza con esta dosis es de 0.07 veces la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas gestantes, los animales recibieron dosis de hasta 30 mg/kg/d de ruxolitinib entre la implantación y la lactancia. No se observaron anomalías relacionadas con el fármaco en las crías para los índices de fertilidad, supervivencia materna o embriofetal, los parámetros de crecimiento y desarrollo a la dosis máxima evaluada (asociada a una exposición inferior a la tercera parte (0.3 veces) de la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día).

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el ruxolitinib se transfiere a la leche humana. No hay datos acerca de los efectos del ruxolitinib en lactantes ni sobre sus efectos en la producción de leche. El ruxolitinib y/o sus metabolitos pasan con facilidad a la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de que **Jakavi®** cause reacciones adversas graves en lactantes, se deberá decidir entre suspender la lactancia o suspender el medicamento en función de la importancia del medicamento para la madre. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con **Jakavi®**.

Datos

Datos en animales

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

Mujeres y Hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

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

Infertilidad

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

IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Mielofibrosis

La seguridad de **Jakavi®** en los pacientes con MF se evaluó a partir de los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a **Jakavi®** (n = 301) y de pacientes que recibieron **Jakavi®** tras cambiarse del grupo en el que

estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con MF fue de 30.5 meses (intervalo de 0.3 a 68.1 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia (80.5%) y la anemia (83.8%).

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) se registraron anemia (83.8%), trombocitopenia (80.5%) y neutropenia (20.8%). La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron las equimosis (33.3%), los mareos (21.9%) e infecciones urinarias (21.4%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de alanina-aminotransferasa [ALT] (40.7%) y del aspartato-aminotransferasa [AST] (31.5%) y la hipertrigliceridemia (25.2%). No obstante, no se observaron eventos de hipertrigliceridemia de grado 3 o 4 según los CTCAE, ni elevaciones de la AST o elevaciones de la ALT de grado 4. Se registraron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos, independientemente de su causalidad, en el 30.0% de los pacientes tratados con **Jakavi®**.

Policitemia vera

Se evaluó la seguridad de **Jakavi®** en los pacientes con PV a partir de datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (RESPONSE y RESPONSE 2), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar con tratamiento de **Jakavi®** (n = 184) y de pacientes que recibieron **Jakavi®** tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con PV fue de 41.7 meses (intervalo de 0.03 a 59.7 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (61.8%) y aumento de la ALT (45.3%).

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron anemia (61.8%), trombocitopenia (25.0%) y la neutropenia (5.3%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 2.9% y 2.6% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron ganancia de peso (20.3%), mareos (19.4%) y cefaleas (17.9%).

Las anomalías de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron elevaciones de la aspartato-aminotransferasa [AST] (42.6%), alanina-aminotransferasa [ALT] (45.3%), e hipercolesterolemia (34.7%). La mayoría fueron de grado 1 o 2 con un evento de "elevación de AST" de grado 4 según los CTCAE.

Se registro suspensión del tratamiento debido a eventos adversos, independientemente de su causalidad, en el 19.4% de los pacientes tratados con **Jakavi®**.

EICH (enfermedad del injerto contra huésped) aguda

La seguridad de **Jakavi®** en los pacientes con EICH aguda se evaluó en el estudio de fase III REACH2, que incluye datos de pacientes inicialmente aleatorizados a **Jakavi®** (n = 152) y pacientes que recibieron **Jakavi®** después de cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 49). La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 8.9 semanas (intervalo de 0.3 a 66.1 semanas).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en general fueron trombocitopenia (85.2%), anemia (75.0%) y neutropenia (65.1%).

Las anomalías analíticas hematológicas identificadas como reacciones adversas fueron trombocitopenia (85.2%), anemia (75.0%) y neutropenia (65.1%). Se notificó anemia de grado 3 en el 47.7% de los pacientes (el grado 4 no se contempla en la versión 4.03 de los CTCAE). Se notificó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 31.3% y 47.7% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron infección por citomegalovirus (CMV) (32.3%), sepsis (25.4%) e infecciones del tracto urinario (17.9%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (54.9%), AST (52.3%) y del hipercolesterolemia (49.2%). La mayoría fueron de grado 1 y 2.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 29.4% de los pacientes tratados con **Jakavi®**.

EICH crónica

La seguridad de **Jakavi®** en los pacientes con EICH crónica se evaluó en el estudio de fase III REACH3, que incluye datos de pacientes inicialmente asignados al azar a **Jakavi®** (n = 165) y de pacientes que recibieron **Jakavi®** tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el mejor tratamiento disponible (MTD) [n = 61]. La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 41.4 semanas (intervalo de 0.7 a 127.3 semanas).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en general fueron anemia (68.6%), hipercolesterolemia (52.3%) y aumento de la AST (52.2%).

Las anomalías analíticas hematológicas identificadas como reacciones adversas fueron anemia (68.6%), trombocitopenia (34.4%) y neutropenia (36.2%). Se notificó anemia de grado 3 en el 14.8% de los pacientes (el grado 4 no se contempla en la versión 4.03 de los CTCAE). Se notificó neutropenia de grado 3 y 4 en el 9.5% y 6.7% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hipertensión (15.0%), cefalea (10.2%) e infecciones del tracto urinario (9.3%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron hipercolesterolemia (52.3%), aumento de la AST (52.2%) y aumento de la ALT (43.1%). La mayoría fueron de grado 1 y 2. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 18.1% de los pacientes tratados con **Jakavi®**.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en estudios clínicos

Las reacciones adversas descritas en los estudios clínicos sobre MF y PV se enumeran en la Tabla 4. Las reacciones adversas descritas en los estudios clínicos sobre EICH aguda y crónica se enumeran en la Tabla 5. Todas las reacciones adversas se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Acontecimientos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante, grado 5 = muerte).

Tabla 4 Reacciones adversas comunicadas en los estudios de Fase III sobre MF y PV.

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ⁴	Categoría de frecuencia en pacientes con MF	Categoría de frecuencia en pacientes con PV
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Herpes zóster	Muy frecuente	Muy frecuente
Tuberculosis	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ¹		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6.5g/dL)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8.0 – 6.5 g/dL)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ¹		
CTCAE, grado 4 (<25,000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50,000 – 25,000/mm ³)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ¹		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<1,000 – 500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia ²	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ¹		

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ⁴	Categoría de frecuencia en pacientes con MF	Categoría de frecuencia en pacientes con PV
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
CTCAE, grado 1		
Ganancia de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hematomas (moretones)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de la [ALT] alanina-aminotransferasa ¹		
CTCAE, grado 3 (> 5x – 20 x ULN)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la [AST] aspartato-aminotransferasa ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente

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

² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina de <100 g/L, una cifra de plaquetas de <100 × 10⁹ /L y una cifra de neutrófilos de <1.5 × 10⁹ /L (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis.

³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Acontecimientos Adversos (CTCAE), versión 3.0.

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso.

En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en los estudios de fase III sobre EICH

Reacción Adversa	EICH aguda (REACH2) (N = 201)			EICH crónica (REACH3) (N = 226)		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE ³ grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE ³ grado 3/4 (%)
Infecciones e infestaciones						
Infecciones por CMV	Muy frecuente	32.3	10.9/0.5	–	–	–/–
Sepsis	Muy frecuente	25.4	4.0/17.9 ⁴	–	–	–/–
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	17.9	6.0/0.5	Frecuente	9.3	1.3/0
Infecciones por virus BK (virus BK- abreviatura del nombre del primer paciente del que se aisló el virus)	–	–	–/–	Frecuente	4.9	0.4/0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia ¹	Muy frecuente	85.2	31.3/47.7	Muy frecuente	34.4	5.9/10.7
Anemia ¹	Muy frecuente	75.0	47.7/N/A	Muy frecuente	68.6	14.8/NA
Neutropenia ¹	Muy frecuente	65.1	17.9/20.6	Muy frecuente	36.2	9.5/6.7
Pancitopenia ^{1,2}	Muy frecuente	32.8	N/A	–	–	–/–
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipercolesterolemia ¹	Muy frecuente	49.2	3.3/5.9	Muy frecuente	52.3	5.5/0.5
Ganancia de peso	–	–	–	Frecuente	3.5	0/0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	Frecuente	8.5	0.5/0	Muy frecuente	10.2	1.3/0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	Muy frecuente	13.4	5.5/0	Muy frecuente	15.0	5.3/0

Reacción Adversa	EICH aguda (REACH2) (N = 201)			EICH crónica (REACH3) (N = 226)		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE ³ grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE ³ grado 3/4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Lipasa elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	35.9	9.5/0.4
Amilasa elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	32.4	4.2/2.7
Náuseas	Muy frecuente	16.4	0.5/0	–	–	–/–
Estreñimiento	–	–	–	Frecuente	6.6	0/0
Trastornos hepatobiliares						
ALT elevada ¹	Muy frecuente	54.9	17.6/1.5	Muy frecuente	43.1	4.7/0.9
AST elevada ¹	Muy frecuente	52.3	7.8/0	Muy frecuente	52.2	3.1/0.9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
CPK en sangre elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	31.1	1.0/1.4
Trastornos renales y urinarios						
Creatinina en sangre elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	38.4	1.3/0

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

² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/L, una cifra de plaquetas <100 × 10⁹/L y una cifra de neutrófilos <1.5 × 10⁹/L (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. No se han definido grados según los CTCAE.

³CTCAE, versión 4.03.

⁴ La sepsis de grado 4 comprende 16 (8%) eventos de grado 4 y 20 (10%) eventos de grado 5.

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

La tuberculosis como reacción adversa se ha observado posterior a la comercialización de **Jakavi®** en pacientes con PV a través de notificaciones de casos espontáneos y en artículos publicados. Debido a que los casos se notificaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable la frecuencia que, por consiguiente, se considera «desconocida».

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III en pacientes con MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1.5 meses. Un paciente (0.3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

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

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59.4% de los pacientes tratados con **Jakavi®** y el 37.1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51.4% en el grupo de **Jakavi®** y del 38.4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD).

Durante el período aleatorizado en los estudios RESPONSE y RESPONSE-2, la anemia fue menos frecuente en pacientes con policitemia vera (40.8%) frente al 82.4% en pacientes con mielofibrosis. La frecuencia de casos de grado 3 y 4 de los CTCAE, fue de 1.1% en pacientes con policitemia vera, mientras que en pacientes con mielofibrosis, la frecuencia fue de 42.5%.

En los estudios de fase III de EICH aguda y crónica, se informó anemia CTCAE Grado 3 en el 47.7 % y el 14.8 % de los pacientes, respectivamente.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos de fase III con MF, los pacientes que presentaron trombocitopenia de grado 3 o 4 tuvieron una mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno de 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50,000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4.5% de los pacientes que recibieron **Jakavi®** y al 5.8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0.7% de los pacientes del grupo de **Jakavi®** y en el 0.9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100,000/mm³ y 200,000/mm³ antes de instaurar **Jakavi®** padecieron con mayor frecuencia trombocitopenias de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas >200,000/mm³ (64.2% frente a 35.4%).

Durante el período aleatorizado de los estudios RESPONSE y RESPONSE-2, el porcentaje de personas que padecieron trombocitopenia fue menor en los pacientes con policitemia vera (16.8%) que en los que sufrían de mielofibrosis (69.8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (de grado 3 o 4 de los CTCAE) fue menor en los pacientes con policitemia vera (3.3%) que en los afectados de mielofibrosis (11.6%).

En el estudio de fase III de EICH aguda, se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 31.3 % y el 47.7 % de los pacientes, respectivamente. En el estudio de fase III de EICH crónica, la trombocitopenia de grado 3 y 4 fue menor (5.9 % y 10.7 %) que en la EICH aguda.

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenias de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido

a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0.3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

En los estudios clínicos de Policitemia vera RESPONSE y RESPONSE-2, durante el período aleatorizado se observó neutropenia en 3 pacientes (1.6%) y en uno de ellos fue de grado 4 de los CTCAE.

Durante el período de seguimiento a largo plazo, dos pacientes presentaron neutropenia de grado 4 según los CTCAE.

En el estudio de fase III de EICH aguda, se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 17.9 % y el 20.6 % de los pacientes, respectivamente. En el estudio de fase III de EICH crónica, la neutropenia de grado 3 y 4 fue menor (9.5 % y 6.7 %) que en la EICH aguda.

Infecciones

En el período aleatorizado de los estudios clínicos de fase III con MF, el 1% de los pacientes padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1% de los pacientes e infección renal en 1 paciente. La tasa de herpes zóster fue del 4.0%. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 21.4% y en el 19.7% de los pacientes, respectivamente.

Durante el período aleatorizado de los dos estudios de fase III sobre PV, se observó un caso (0.5%) de infección del tracto urinario de grado 3/4. La tasa de herpes zóster fue del 4.3%, incluido un caso notificado de neuralgia postherpética de grado 3 y 4. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron infecciones urinarias y herpes zóster de cualquier grado en el 11.8% y en el 14.7% de los pacientes, respectivamente.

En el estudio de fase III de EICH aguda, se notificaron infecciones por CMV de grado 3 y 4 en el 10.9 % y el 0.5 % de los pacientes, respectivamente. La infección por CMV con afectación de órganos se observó en muy pocos pacientes; se notificaron casos de colitis por CMV, enteritis por CMV e infección gastrointestinal por CMV de cualquier grado se informaron en cuatro, dos y un paciente, respectivamente.

Se informaron eventos de sepsis, incluyendo el shock séptico de cualquier grado, en el 25.4% de los pacientes. En el estudio de fase 3 de EICH crónica, se notificaron infecciones del tracto urinario de grado 3 e infecciones por el virus BK en el 1.3 % y el 0.4 % de los pacientes, respectivamente.

X.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Sustancias que pueden alterar la concentración plasmática de ruxolitinib

Inhibidores potentes del CYP3A4: En los sujetos sanos que recibieron el ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el ABC de ruxolitinib aumentó un 91% y el tiempo de vida media se prolongó de 3.7 horas a 6.0 horas.

Cuando **Jakavi®** se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse un 50%, excepto en pacientes con EICH. No se encontró que el efecto de los inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes con EICH tuviera un impacto significativo en ningún parámetro del modelo de farmacocinética poblacional.

Es necesario vigilar estrechamente la aparición de citopenias y ajustar la dosis del paciente de acuerdo a la seguridad y a la eficacia (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

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

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando **Jakavi®** se administre junto con inhibidores leves o moderados del CYP3A4 (como la eritromicina). Es necesario vigilar estrechamente la aparición de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado del CYP3A4.

Inhibidores duales moderados de CYP2C9 y CYP3A4 (por ej., fluconazol): en sujetos sanos tratados con fluconazol (un inhibidor doble del CYP2C9 y el CYP3A4) en una dosis única de 400 mg seguida de 200 mg una vez al día durante 7 días, el ABC del ruxolitinib aumentó un 232%. Debe considerarse una reducción del 50 % en la dosis cuando se usan productos medicinales que son inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4. Debe evitarse el uso concomitante de **Jakavi®** con dosis de fluconazol de más de 200 mg una vez al día.

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

En los sujetos sanos que recibieron la rifampicina (un inductor potente del CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el ABC de ruxolitinib (después de la administración de una dosis única) disminuyó un 71% y el tiempo de vida media se redujo de 3.3 a 1.7 horas. Se apreció un aumento de la cantidad relativa de metabolitos activos con respecto al compuesto original.

Glucoproteína P y otros transportadores: No se recomienda el ajuste de la dosis cuando **Jakavi®** se administra con sustancias que interactúan con la glucoproteína P y otros transportadores.

Otras interacciones farmacológicas estudiadas

Sustratos del CYP3A4:

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

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

XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Ver sección de REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

XII.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

El ruxolitinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y carcinogénica. Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en los estudios de administración de dosis repetidas fueron la médula ósea, la sangre periférica y el tejido linfático. En los perros se apreciaron infecciones asociadas por lo general a la inmunodepresión. En un estudio de telemetría en perros se apreciaron reducciones de la tensión arterial y aumentos de la frecuencia cardíaca, y en otro estudio de la función respiratoria en ratas se observó una disminución del volumen/minuto. Los límites (basados en la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco no unido a proteínas) con los no se produjeron efectos adversos en los estudios efectuados en perros y ratas fueron, respectivamente, 15.7 y 10.4 veces mayores que la máxima dosis humana recomendada (25 mg dos veces al día). Una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib no reveló efecto alguno.

La administración de ruxolitinib a ratas jóvenes produjo efectos sobre el crecimiento y las medidas óseas. Ruxolitinib se administró diariamente por sonda oral en dosis desde 1.5 mg a 75 mg / kg / día desde el día 7 (el equivalente humano de un recién nacido) hasta el 63 posparto (pp), con 15 mg / kg / día desde el día 14 (el humano equivalente a 1 año de edad) a 63 pp y con 5, 15 y 60 mg / kg / día desde el día 21 (el equivalente humano de 2 a 3 años de edad) a 63 pp. Una dosis mayor o igual a ≥ 30 mg / kg / día (1,200 ng * h / mL basado en la ABC no unida) dio como resultado fracturas y terminación temprana de los grupos cuando el tratamiento comenzó el día 7 pp. Se observó un crecimiento óseo reducido en dosis ≥ 5 mg / kg / día (≥ 150 ng * h / mL) en la ABC sin consolidar) cuando el tratamiento comenzó el día 7 pp y a ≥ 15 mg / kg / día (≥ 150 ng * h / ml basado en la ABC no unida) cuando el tratamiento comenzó el día 14 pp o el día 21 pp. Basado en ABC libre, las fracturas y el crecimiento óseo reducido ocurrieron a exposiciones de 13 y 1.5 veces la exposición en pacientes adultos a la dosis máxima recomendada de 25 mg dos veces al día, respectivamente. Los efectos fueron generalmente más severos cuando la administración se inició más temprano en el período postnatal. Aparte de los efectos sobre el desarrollo óseo, el perfil de toxicidad en ratas juveniles fue comparable al observado en ratas adultas.

Los datos de toxicidad para la función reproductora se indican en la sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA. El ruxolitinib no fue mutágeno ni clastógeno. Tampoco fue carcinógeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2 ni en un estudio de 2 años en ratas.

XIII.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

DOSIS

Instrucciones para la supervisión

Biometría hemática: antes de iniciar un tratamiento con **Jakavi®** debe realizarse una Biometría hemática.

Se supervisarán las Biometrías hemáticas completas cada 2 o 4 semanas hasta que se establezcan las dosis y, después, cuando esté indicado clínicamente (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de **Jakavi®** en la mielofibrosis (MF) se basa en las cifras de plaquetas (ver Tabla 6):

Tabla 6. Dosis iniciales en la mielofibrosis

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

La dosis inicial recomendada de **Jakavi®** en la policitemia vera (PV) y en la enfermedad del injerto contra huésped (EICH) es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de la dosis

La dosis puede ajustarse en función de la eficacia y seguridad.

Mielofibrosis y Policitemia vera.

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

Durante las cuatro primeras semanas de tratamiento no debe aumentarse la dosis inicial y pasado ese período puede aumentarse cada dos semanas (nunca con mayor frecuencia).

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

En la policitemia vera (PV), también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dL.

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

Si las cifras de plaquetas descienden durante el tratamiento en mielofibrosis tal como se describe en la Tabla 7, se debe contemplar reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 7 Recomendación de dosis para la trombocitopenia en mielofibrosis.

	Dosis en el momento de la disminución de la cifra 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
Cifra de plaquetas	Dosis nueva				
100 000 a <125 000/mm ³	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 000 a <100 000/mm ³	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios
50 000 a <75 000/mm ³	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambios
Inferior a 50 000/mm ³	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender

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

Enfermedad de injerto contra huésped

En los pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento de la terapia de apoyo estándar que incluye factores de crecimiento, terapias antiinfecciosas y transfusiones. Se recomienda realizar reducciones de 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 los pacientes que sean incapaces de tolerar **Jakavi®** en dosis de 5 mg una vez al día, se debe interrumpir el tratamiento. En la Tabla 8 se enlistan las recomendaciones de dosificación detalladas.

Tabla 8 Recomendaciones de dosificación para pacientes con trombocitopenia, neutropenia o bilirrubina total elevada en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped

Parámetro de laboratorio	Recomendación de dosificación.
Cifra plaquetaria <20,000/mm ³	Reducir Jakavi® en un nivel de dosis. Si el recuento de plaquetas es $\geq 20,000/\text{mm}^3$ dentro de los siete días, la dosis puede aumentarse al nivel de dosis inicial; de lo contrario, mantener la dosis reducida.
Cifra plaquetaria <15,000/mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi® hasta que la cifra de plaquetas sea $\geq 20,000/\text{mm}^3$, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ a $< 750/\text{mm}^3$	Reducir Jakavi® en un nivel de dosis. Reanudar al nivel de dosis inicial si CAN $> 1,000/\text{mm}^3$.
Cifra absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	Interrumpir la administración de Jakavi® hasta que CAN $> 500/\text{mm}^3$, posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior. Si la CAN es $> 1,000/\text{mm}^3$, se puede reanudar la administración al nivel de dosis inicial.
Elevación de bilirrubina total, sin EICH hepática	3.0 a 5.0 x LSN: Continuar con la administración de Jakavi® a un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que el valor sea ≤ 3.0 x LSN.
	Entre > 5.0 a 10.0 x LSN: Interrumpir la administración de Jakavi® hasta 14 días, hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3.0 x LSN. Si la bilirrubina total es ≤ 3.0 x LSN, se puede reanudar la administración con la dosis actual. Si no se alcanza un valor ≤ 3.0 x LSN en un plazo de 14 días, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
	> 10.0 x LSN: Interrumpir la administración de Jakavi® hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3.0 x LSN; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Elevación de bilirrubina total, EICH hepática.	> 3.0 x LSN: continuar con la administración de Jakavi® en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3.0 x LSN.

Forma de administración

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

El tratamiento de mielofibrosis y policitemia vera puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

En la EICH, se puede considerar la reducción gradual de **Jakavi®** en pacientes que presenten una respuesta después de haber suspendido los corticosteroides. Se recomienda una reducción de la dosis de **Jakavi®** en un 50 % cada dos meses. Si los signos o síntomas de la EICH reaparecen durante o después de la reducción gradual de **Jakavi®**, se debe considerar un nuevo aumento escalonado de la dosis.

Ajuste de la dosis en caso de administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 o fluconazol

Cuando **Jakavi®** se administre a pacientes con mielofibrosis y policitemia vera con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores duales moderados de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (por ej. fluconazol), en pacientes con mielofibrosis, policitemia vera y la enfermedad del injerto contra huésped la dosis diaria total de **Jakavi®** se deberá reducir en aproximadamente 50 %, ya sea por disminución de la dosis dos veces al día o bien por reducción de la frecuencia de administración de la dosis una vez al día correspondiente cuando la administración dos veces al día no resulte práctica. El uso concomitante de **Jakavi®** con dosis de fluconazol de más de 200 mg una vez al día deben ser evitadas (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Se recomienda controlar con más frecuencia los parámetros hematológicos y los signos y síntomas clínicos de reacciones adversas relacionadas con **Jakavi®** al iniciar la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4 o inhibidores duales moderados de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los pacientes con mielofibrosis y con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min), la dosis inicial recomendada –basada en la cifra de plaquetas debe reducirse un 50%.

En los pacientes con policitemia vera, enfermedad del injerto contra huésped e insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados con insuficiencia renal grave mientras reciben **Jakavi®** deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis. Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con mielofibrosis en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera, enfermedad del injerto contra huésped e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg que se administrarán después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con mielofibrosis y cualquier tipo de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse un 50%. La dosis inicial recomendada para pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Durante el tratamiento con **Jakavi®** se debe supervisar con cuidado a los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática y puede que sea preciso reducir la dosis del mismo para evitar las reacciones adversas.

En los pacientes con enfermedad del injerto contra huésped que presenten cualquier tipo de insuficiencia hepática, incluida la EICH hepática, no se recomienda modificar la dosis inicial. Ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

En pacientes con afectación hepática por EICH que presenten un aumento de la bilirrubina total a $>3 \times$ LSN, se deben controlar el hemograma con más frecuencia para detectar toxicidad y se puede considerar una reducción de la dosis en un nivel de dosis.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de **Jakavi®** en los pacientes pediátricos con mielofibrosis y policitemia vera.

En pacientes pediátricos (12 años de edad y mayores) con enfermedad del injerto contra huésped, la seguridad y la eficacia de **Jakavi®** están avaladas por los datos de los estudios aleatorizados de fase III REACH2 y REACH3. La dosis de **Jakavi®** en pacientes pediátricos con enfermedad del injerto contra huésped a partir de 12 años es la misma utilizada en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Jakavi®** en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos

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

Modo de administración

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

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se conoce ningún antídoto contra las sobredosis de ruxolitinib (**Jakavi®**). Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Las dosis superiores a las dosis repetidas recomendadas se asocian a una mayor mielosupresión (por ejemplo, leucopenia, anemia y trombocitopenia). Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado.

No cabe esperar que la hemodiálisis fomente la eliminación de **Jakavi®**.

XV.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 60 tabletas con 5, 10, 15 ó 20 mg.

XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25° C y en lugar seco.

Protéjase de la luz.

XVII.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años de edad. (excepto para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped)

Literatura exclusiva para el médico.

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas en Hematología.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056, Basel, Suiza.

Representante Legal:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475, Piso 3,
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México,
México.

®Marca Registrada

CDS: 12.May.2020, 26.Oct.2020 12.Ene.2021.

NPI: Jul.2020, Mar.2021. Jun.2022.

T.N.: 2020-PSB/GLC-1108-s, 2020-PSB/GLC-1155-s N/A