FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Accord 5 mg comprimidos EFG
Ruxolitinib Accord 10 mg comprimidos EFG
Ruxolitinib Accord 15 mg comprimidos EFG
Ruxolitinib Accord 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ruxolitinib Accord 5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 5 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 71,45 mg de lactosa monohidrato.

Ruxolitinib Accord 10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 10 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 142,90 mg de lactosa monohidrato.

Ruxolitinib Accord 15 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 15 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 214,35 mg de lactosa monohidrato.

Ruxolitinib Accord 20 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 20 mg de ruxolitinib (como hemifumarato).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 285,80 mg de lactosa monohidrato.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Ruxolitinib Accord 5 mg comprimidos son comprimidos redondos curvados de color blanco a blanquecino de 7,5 mm aproximadamente de diámetro con la inscripción «L5» grabada en una cara y lisos en la otra.

Ruxolitinib Accord 10 mg comprimidos son comprimidos redondos curvados de color blanco a blanquecino de 9,3 mm aproximadamente de diámetro con la inscripción «L10» grabada en una cara y lisos en la otra.

Ruxolitinib Accord 15 mg comprimidos son comprimidos ovalados curvados de color blanco a blanquecino de 15,0 x 7,0 mm aproximadamente con la inscripción «L15» grabada en una cara y lisos en la otra.

Ruxolitinib Accord 20 mg comprimidos son comprimidos alargados curvados de color blanco a

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

blanquecino de 16,5 x 7,4 mm aproximadamente con la inscripción «L20» grabada en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mielofibrosis (MF)

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

Policitemia vera (PV)

Ruxolitinib Accord está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Enfermedad injerto contra receptor (EICR)

EICR aguda
Ruxolitinib Accord está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos desde los 28 días de vida con la enfermedad injerto contra receptor aguda con una respuesta inadecuada a corticoesteroides u otros tratamientos sistémicos (ver sección 5.1).

EICR crónica
Ruxolitinib Accord está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos desde los 6 meses de vida con la enfermedad injerto contra receptor crónica con una respuesta inadecuada a corticoesteroides u otros tratamientos sistémicos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento se debe realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos.

Se debe monitorizar el hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos cada 2 a 4 semanas, hasta que se estabilicen las dosis de ruxolitinib , y posteriormente según esté indicado clínicamente (ver sección 4.4).

Posología

*Dosisinicial*Mielofibrosis (MF)
La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en MF se establece en función del recuento plaquetario (véase la Tabla 1):

Tabla 1 Dosis inicial en mielofibrosis

Recuento de plaquetas	**Dosis inicial**
Mayor de 200 000/mm^3	20 mg dos veces al día
100 000 a 200 000/mm^3	15 mg dos veces al día

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

75 000 a menos de 100 000/mm^3	10 mg dos veces al día
50 000 a menos de 75 000/mm^3	5 mg dos veces al día

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

Enfermedad injerto contra receptor (EICR)
La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en la EICR aguda o crónica, se calcula en función de la edad (ver Tablas 2 y 3):

Tabla 2 Dosis iniciales en la enfermedad injerto contra receptor aguda

Grupo de edad	**Dosis inicial**
Desde los12 años	10 mg dos veces al día
De 6 años a menos de 12 años	5 mg dos veces al día
De 28 días a menos de 6 años	8 mg/m^2 dos veces al día

Tabla 3 Dosis iniciales en la enfermedad injerto contra receptor crónica

Grupo de edad	**Dosis inicial**
Desde los12 años	10 mg dos veces al día
De 6 años a menos de 12 años	5 mg dos veces al día
De 6 meses a menos de 6 años	8 mg/m^2 dos veces al día

Las dosis iniciales en la EICR pueden administrarse tanto utilizando comprimidos en pacientes que puedan tragarse los comprimidos enteros o administrando la solución oral. Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, y para los niños menores de 6 años, existen otras presentaciones farmacéuticas más adecuadas para su administración a estos grupos de pacientes, disponibles bajo otras marcas comerciales.

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

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

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

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

Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50 000/mm^3 o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 500/mm^3. En PV, el tratamiento también se debe interrumpir cuando la hemoglobina es inferior a 8 g/dl. Tras la recuperación de los recuentos sanguíneos por encima de estos niveles se puede reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg dos veces al día y aumentarlo gradualmente en base a un control cuidadoso del hemograma completo incluyendo un recuento diferencial de leucocitos.

Si el recuento de plaquetas disminuye como se describe en la Tabla 4, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

trombocitopenia.

Tabla 4 Recomendación posológica para pacientes con MF con trombocitopenia

	Dosis en el momento de la disminución de las plaquetas				
	25 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Recuento de plaquetas	**Nueva dosis**				
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
Menos de 50 000/mm^3	Parar	Parar	Parar	Parar	Parar

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

Enfermedad injerto contra receptor (EICR)
En pacientes con EICR con trombocitopenia, neutropenia o bilirrubina total elevada tras recibir el tratamiento estándar de soporte con factores de crecimiento, tratamientos antiinfecciosos y transfusiones, podría ser necesario reducir la dosis e interrumpir temporalmente el tratamiento. Se recomienda una reducción en un nivel de dosis (de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día o de 5 mg dos veces al día a 5 mg una vez al día). En pacientes que no pueden tolerar la dosis de 5 mg de ruxolitinib una vez al día, se debería interrumpir el tratamiento. Las recomendaciones de dosificación se indican en más detalle en la Tabla 5.

Tabla 5 Recomendación posológica durante el tratamiento con ruxolitinib para pacientes con EICR con trombocitopenia, neutropenia o bilirrubina total elevada

Parámetro de laboratorio	**Recomendación de dosis**
Recuento de plaquetas < 20 000/mm^3	Reducir ruxolitinib a la dosis inferior. Si el recuento de plaquetas en siete días es ≥ 20 000/mm^3, podría aumentarse a la dosis inicial, si no mantener la dosis reducida.
Recuento de plaquetas < 15 000/mm^3	Suspender ruxolitinib hasta que el recuento de plaquetas sea ≥ 20 000/mm^3, entonces reanudar a la dosis inferior.
Recuento absoluto de neutrófilos ≥ 500/mm^3 a < 750/mm^3	Reducir ruxolitinib a la dosis inferior. Reanudar a la dosis inicial si el recuento de neutrófilos absoluto es > 1 000/mm^3.
Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm^3	Suspender ruxolitinib hasta que el recuento de neutrófilos absoluto sea > 500/mm^3, entonces reanudar a la dosis inferior. Si recuento de neutrófilos absoluto es > 1 000/mm^3, puede reanudarse a la dosis inicial.
Elevaciones de bilirrubina total no causadas por la EICR (sin EICR	De > 3,0 a 5,0 veces el límite superior normal (LSN): continuar ruxolitinib a la dosis inferior hasta que sea ≤3,0 x LSN.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

hepática)	De > 5,0 a 10,0 x LSN: suspender ruxolitinib durante 14 días hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 x LSN. Si la bilirrubina total fuera ≤ 3,0 x LSN podría reanudarse a la dosis actual. Si no fuera ≤ 3,0 x LSN después de 14 días, reanudar a la dosis inferior.
	> 10,0 x LSN: suspender ruxolitinib hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 x LSN, entonces reanudar a la dosis inferior.
Elevaciones de bilirrubina total causadas por la EICR (EICR hepática)	> 3,0 x LSN: continuar ruxolitinib a la dosis inferior hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 x LSN.

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

Cuando se administra ruxolitinib con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de ruxolitinib un 50 % aproximadamente y administrarse dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). El uso concomitante de ruxolitinib con dosis diarias de fluconazol mayores a 200 mg debe evitarse.

Poblaciones especiales Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis específico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50 % la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF, PV e EICR y administrarse dos veces al día. Se debe controlar cuidadosamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con ruxolitinib en estos pacientes (ver sección 4.4).

Existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal avanzada (IRA) que están en hemodiálisis. Las simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas basadas en los datos disponibles en esta población sugieren que la dosis inicial para pacientes con MF con IRA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15 a 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la hemodiálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas entre 100 000/mm^3 y 200 000/mm^3 se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de > 200 000/mm^3 se recomienda una dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

La dosis inicial recomendada para pacientes con PV con IRA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la diálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Estas recomendaciones de dosis están basadas en simulaciones y cualquier modificación de la dosis en pacientes con IRA se debe seguir con un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia en cada paciente individualmente. No existen datos disponibles sobre la dosis recomendada para pacientes que están en tratamiento en diálisis peritoneal o en hemofiltración venovenosa continua (ver sección 5.2).

No hay datos de pacientes EICR con IRA.

Insuficiencia hepática

En pacientes con MF con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50 % la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día. Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

eficacia. La dosis inicial recomendada para pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Se puede ajustar la dosis de ruxolitinib para reducir el riesgo de citopenia (ver sección 4.4).

Debe reducirse la dosis inicial de ruxolitinib en un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave no relacionada con EICR (ver sección 5.2).

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No se recomiendan ajustes de dosis adicionales en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ruxolitinib en niños y adolescentes hasta 18 años de edad con MF y PV. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

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

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

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

Forma de administración

Ruxolitinib Accord se administra por vía oral, con o sin comida.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

El tratamiento con ruxolitinib puede causar reacciones adversas hematológicas, incluyendo trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de iniciar el tratamiento con ruxolitinib se tiene que realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. En pacientes con MF con un recuento de plaquetas inferior a 50 000/mm^3 o un recuento absoluto de neutrófilos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

inferior a 500/mm^3 se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2).

Se ha observado que los pacientes con MF con bajos recuentos de plaquetas (<200 000/mm^3) al inicio del tratamiento es más probable que desarrollen trombocitopenia durante el tratamiento.

La trombocitopenia es generalmente reversible y normalmente se puede controlar con reducción de la dosis o retirando temporalmente el tratamiento con ruxolitinib (ver las secciones 4.2 y 4.8). Sin embargo, pueden necesitarse transfusiones de plaquetas, según esté indicado clínicamente.

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

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

La neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500) fue generalmente reversible y se controló con la retirada temporal de ruxolitinib (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Se deben controlar los hemogramas completos según esté indicado clínicamente y ajustar la dosis según se requiera (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Infecciones

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

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

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

Herpes zoster

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Anormalidades lipídicas/elevaciones

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

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

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

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

Trombosis

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

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

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con ruxolitinib, se deben considerar los beneficios y los riesgos de cada paciente, en particular, pacientes con factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4. Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés). Los pacientes con síntomas de trombosis deben ser evaluados rápidamente y tratados adecuadamente.

Neoplasias secundarias

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave se debe reducir la dosis inicial de ruxolitinib. La dosis inicial en pacientes con enfermedad renal en fase terminal en hemodiálisis se debe basar en los recuentos de plaquetas en pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para pacientes con PV es una sola dosis de 10 mg (ver sección 4.2). Las siguientes dosis (dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas en pacientes con MF; dosis única de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas en un intervalo de 12 horas en pacientes con PV) se deben administrar sólo los días de la hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones de dosis adicionales se deben hacer con un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia. Pacientes con EICR e insuficiencia renal grave, la dosis inicial de ruxolitinib debería reducirse aproximadamente en un 50 % (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática
En pacientes con MF y PV con insuficiencia hepática la dosis inicial de ruxolitinib se debe reducir aproximadamente un 50 %. Las posteriores modificaciones de dosis se deben basar en la seguridad y eficacia del medicamento. En pacientes con EICR con insuficiencia hepática no relacionada con EICR, la dosis inicial de ruxolitinib se debe reducir un 50 % aproximadamente (ver las secciones 4.2 y 5.2).

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

Interacciones

Si se administra ruxolitinib junto con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 (p.ej. fluconazol), se debe reducir la dosis de ruxolitinib un 50 % aproximadamente, y administrarse dos veces al día (ver secciones 4.2 y 4.5).

Durante el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 o con inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 se recomienda un control más frecuente (p.ej. dos veces a la semana) de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con ruxolitinib.

El uso concomitante de tratamientos citorreductores con ruxolitinib se ha asociado a citopenias manejables (ver sección 4.2 para modificaciones de dosis con citopenias).

Efectos de retirada

Tras la interrupción o la suspensión del tratamiento con ruxolitinib, pueden reaparecer los síntomas de MF en un período de aproximadamente una semana. Ha habido casos de pacientes que han

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

interrumpido el tratamiento con ruxolitinib que sufrieron efectos graves, especialmente en presencia de una enfermedad intercurrente aguda. No se ha establecido si pudo contribuir a estos efectos una interrupción abrupta de ruxolitinib. A menos que se requiera una interrupción abrupta del tratamiento se puede considerar una disminución gradual de la dosis de ruxolitinib, aunque no se ha demostrado la utilidad de la disminución gradual.

Excipientes con efecto conocido

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Interacciones que suponen una reducción de dosis de ruxolitinib

Inhibidores de CYP3A4
Inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como, entre otros, boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol)
En individuos sanos la administración conjunta de ruxolitinib (10 mg en dosis única) con un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, supuso unos valores de C_{max} y AUC de ruxolitinib que fueron superiores en un 33 % y 91 % respectivamente a los de ruxolitinib solo. Con la administración concomitante de ketoconazol la vida media se prolongó de 3,7 a 6,0 horas.

Al administrar ruxolitinib junto con inhibidores potentes de CYP3A4 la dosis de ruxolitinib se debe reducir aproximadamente un 50 %, para administrarse dos veces al día.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes respecto a citopenias (p.ej. dos veces a la semana) y se debe ajustar la dosis en base a la seguridad y la eficacia (ver sección 4.2).

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

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

Inductores enzimáticos

Inductores de CYP3A4 (tales como, entre otros, avasimibe, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina (rifampicina), Hierba de San Juan (Hypericum perforatum))
Se debe controlar estrechamente a los pacientes y ajustar la dosis en base a la seguridad y la eficacia (ver sección 4.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Otras interacciones a considerar que afectan a ruxolitinib

Inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (tales como, entre otros, ciprofloxacino, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina)
En individuos sanos la administración conjunta de ruxolitinib (10 mg en dosis única) con eritromicina 500 mg dos veces al día durante cuatro días supuso unos valores de C_{max} y AUC de ruxolitinib que fueron superiores en un 8 % y 27 %, respectivamente, a los de ruxolitinib solo.

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

Efectos de ruxolitinib sobre otros medicamentos

Sustancias transportadas por la glicoproteína P u otros transportadores
Ruxolitinib puede inhibir la glicoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) en el intestino. Esto puede causar un aumento en la exposición sistémica de los sustratos de estos transportadores, como dabigatran etexilato, ciclosporina, rosuvastatina y potencialmente de digoxina. Se aconseja la monitorización de los niveles del fármaco (TDM del inglés «Therapeutic drug monitoring») o el control clínico de la sustancia afectada.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Estudios en animales han demostrado que ruxolitinib es embriotóxico y fetotóxico. No se observó teratogenicidad en ratas o conejos. Sin embargo, los márgenes de exposición fueron bajos comparados con la dosis clínica más alta y los resultados son por lo tanto de relevancia limitada en humanos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Como medida de precaución, está contraindicado el uso de ruxolitinib durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ruxolitinib. En caso de embarazo durante el tratamiento con ruxolitinib, se deberá realizar una evaluación del beneficio/riesgo en cada caso individual con una cuidadosa orientación a los riesgos potenciales para el feto (ver sección 5.3).

Lactancia

No se debe utilizar ruxolitinib durante la lactancia (ver sección 4.3) y por tanto se debe interrumpir la lactancia cuando se inicia el tratamiento. Se desconoce si ruxolitinib y/o metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de ruxolitinib y sus metabolitos en la leche (ver sección 5.3).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Mielofibrosis
Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente fueron trombocitopenia y anemia.

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

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

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

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron aumento de alanina aminotransferasa
(45,3 %), aumento de aspartato aminotransferasa (42,6 %) e hipercolesterolemia (34,7 %). El aumento de la alanina aminotransferasa y la hipercolesterolemia no fueron de grado 4 CTCAE y se observó un grado 4 CTCAE del aumento de aspartato aminotransferasa.

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

EICR aguda

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

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

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

EICR crónica

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

Las alteraciones de valores de laboratorio hematológicas identificadas como reacciones adversas al medicamento en REACH 3 (pacientes adultos y adolescentes) y en el conjunto de pacientes pediátricos (REACH 3 y REACH 5) incluyeron anemia (68,6 % y 49,1 %), neutropenia (36,2 % y 59,3 %) y trombocitopenia (34,4 % y 35,2 %), respectivamente. Se notificó anemia de grado 3 en el 14,8 % de los pacientes en REACH 3 y 17.0 % en el conjunto de pacientes pediátricos. Se notificaron neutropenia de grado 3 y 4 en el 9,5 % y el 6,7 % de los pacientes en REACH 3 y 17,3 % y 11,1 % en el conjunto de pacientes pediátricos, respectivamente. Se notificó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 5,9 % y 10,7 % en pacientes adultos y adolescentes del REACH 3 y en el 7,7 % y 11,1% del conjunto de los pacientes pediátricos, respectivamente.

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

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

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

Tabla de las reacciones adversas

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con MF se evaluó utilizando los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase 3 (COMFORT I y COMFORT II) que incluyen datos de pacientes inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n=301) y pacientes que recibieron ruxolitinib después de cambiar del tratamiento de control (n=156). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencias de reacciones adversas debidas al medicamento para pacientes con MF fue de 30.5 meses (rango 0,3 a 68,1 meses).

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

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con EICR aguda se evaluó en el estudio de fase 3, REACH 2, y en el estudio de fase 2, REACH 4. REACH 2 incluyó datos de 201 pacientes ≥ 12 años de edad inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n = 152) y de pacientes que recibieron ruxolitinib después de haberse tratado con la mejor terapia disponible (MTD) (n = 49). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas debidas al medicamento fue de 8,9

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

semanas (rango de 0,3 a 66,1 semanas). En el conjunto de pacientes pediátricos ≥ 2 años de edad (6 pacientes del REACH 2 y 45 pacientes del REACH 4), la mediana de exposición fue de 16,7 semanas (rango de 1,1 a 48,9 semanas).

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

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

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos en MF y PV (Tabla 6) y en EICR aguda y crónica (Tabla 7) se encuentran listadas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase y sistema las reacciones adversas se agrupan por frecuencia, siendo la primera la más frecuente. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6 Categoría de frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas en los ensayos de fase 3 de MF y PV

Reacción adversa al medicamento	**Categoría de frecuencia para pacientes con MF**	**Categoría de frecuencia para pacientes con PV**
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario[d]	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zóster[d]	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Sepsis	Frecuente	Poco frecuente
Tuberculosis	Poco frecuente	No conocida[e]
Reactivación del VHB	Frecuencia no conocida[e]	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[a,d]		
Anemia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (<6,5g/dl)	Muy frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE[c] (<8,0 – 6,5g/dl)	Muy frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (<25 000/mm^3)	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE[c] (50 000 – 25 000/mm^3)	Muy frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia[a]		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Grado 4 CTCAE[c] (<500/mm^3)	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE[c] (<1 000 – 500/mm^3)	Frecuente	Poco frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia [a,b]	Frecuente	Frecuente
Hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastrointestinal, hematomas y otros sangrados)	Muy frecuente	Muy frecuente
Hematomas	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Muy frecuente	Frecuente
Hemorragia intracraneal	Frecuente	Poco frecuente
Otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia posquirúrgica y hematuria)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia[a] de cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia[a] de cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Aumento de la lipasa de cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina aminotransferasa[a]		
Grado 3 CTCAE[c] (> 5x – 20 x ULN)	Frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa[a]		
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

[b] Se define pancitopenia cuando en el mismo análisis de laboratorio, y simultáneamente hay niveles de hemoglobina <100 g/l, recuentos plaquetarios <100x10^9/l, y recuentos de neutrófilos <1,5x10^9/l (o en el caso que faltara el recuento de neutrófilos, bajo recuento de glóbulos blancos de grado 2).

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

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

[e] Reacciones adversas debidas al medicamento que provienen de la experiencia poscomercialización.

Tras la interrupción del tratamiento, los pacientes con MF pueden experimentar una vuelta de los síntomas de la MF como fatiga, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En ensayos clínicos en MF la puntuación total para los síntomas de MF retornó gradualmente al valor basal en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla 7 Categoría de frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas en los estudios clínicos en EICR

	EICR aguda (REACH 2)	**EICR aguda (población pediátrica)**	**EICR crónica (REACH 3)**	**EICR crónica (población pediátrica)**
Reacción adversa al medicamento	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**
Infecciones e infestaciones				
Infecciones por CMV	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE[3]	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente	N/A[5]
Sepsis	Muy frecuente	Frecuente	-[6]	-[6]
Grado ≥3 CTCAE[4]	Muy frecuente	Frecuente	-[6]	-[6]
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Infecciones por virus BK	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	-[6]	-[6]	Poco frecuente	N/A[5]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Anaemia[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Pancitopenia[1,2]	Muy frecuente	Muy frecuente	-[6]	-[6]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipercolesterolemia[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Frecuente	N/A[5]	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Frecuente	N/A[5]	Poco frecuente	Frecuente
Aumento de peso	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Poco frecuente	N/A[5]	Frecuente	Frecuente

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos vasculares				
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Aumento de la lipasa[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Poco frecuente	Frecuente
Aumento de la amilasa[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	-[6]	-[6]
Grado ≥3 CTCAE	Poco frecuente	N/A[5]	-[6]	-[6]
Estreñimiento	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de alanina aminotransferasa[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	Frecuente	N/A[5]	Poco frecuente	Frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	N/A[5]	N/A[5]	Poco frecuente	N/A[5]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]
Trastornos renales y urinarios				
Aumento de la creatinina en sangre[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

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

[2] Pancitopenia se define como niveles de hemoglobina < 100 g/l, recuento plaquetario < 100 x 10^9/l, y recuento de neutrófilos < 1,5 x 10^9/l (o recuento bajo de leucocitos de grado 2 si falta el recuento de neutrófilos), simultáneamente en el mismo análisis de sangre.

[3] CTCAE Versión 4.03.

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

[5] No aplicable: no se han notificado casos

[6] "-" no identificada reacción adversa al medicamento en esta indicación

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Anemia

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de si los pacientes habían recibido transfusión durante el tratamiento.

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

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

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

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos de fase 3 en MF, en pacientes que desarrollaron trombocitopenia de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de aproximadamente 8 semanas. La trombocitopenia fue generalmente reversible con una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento. La mediana de tiempo hasta la recuperación de los recuentos de plaquetas por encima de 50 000/mm^3 fue de 14 días. Durante el periodo de aleatorización, se realizaron transfusiones de plaquetas a un 4,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y a un 4,0 % de los pacientes que recibieron regímenes de control. Se registró la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia en un 0,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y un 0,9 % de los pacientes recibiendo regímenes de control. Los pacientes con un recuento de plaquetas de 100 000/mm^3 a 200 000/mm^3 antes del inicio del tratamiento con ruxolitinib presentaron una mayor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con pacientes con un recuento de plaquetas >200 000/mm^3 (64,2 % frente a 38,5 %).

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

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

Neutropenia

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de grado 4 CTCAE.

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

Hemorragia
En los estudios pivotales de fase 3 en MF se notificaron episodios hemorrágicos (incluyendo intracraneal y gastrointestinal, hematomas y otros episodios hemorrágicos) en un 32,6 % de pacientes expuestos a ruxolitinib en un 23,2 % de pacientes expuestos a tratamientos de referencia (placebo o MTD). La frecuencia de reacciones de grado 3 a 4 fue similar para pacientes tratados con ruxolitinib o con tratamientos de referencia (4,7 % frente a 3,1 %). La mayoría de pacientes con episodios hemorrágicos durante el tratamiento notificaron la aparición de hematomas (65,3 %). Las reacciones de hematomas fueron notificadas de forma más frecuente en pacientes tratados con ruxolitinib que en pacientes tratados con tratamientos de referencia (21,3 % frente a 11,6 %). Se notificó hemorragia intracraneal en un 1 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y un 0,9 % de los tratados con tratamientos de referencia. Se notificó hemorragia gastrointestinal en un 5,0 % de pacientes tratados con ruxolitinib comparado a un 3,1 % de pacientes expuestos a tratamientos de referencia. Se notificaron otros episodios hemorrágicos (incluyendo eventos como epistaxis, hemorragia posoperatoria y hematuria) en un 13,3 % de pacientes tratados con ruxolitinib y un 10,3 % tratados con tratamientos de referencia.

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

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

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

En el *período comparativo* del estudio pivotal fase 3 de EICR aguda (REACH 2), se notificaron episodios hemorrágicos en el 25,0 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 22,0 % de los pacientes tratados con la MTD. Los subgrupos de episodios hemorrágicos fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento: hematomas (5,9 % en el grupo de ruxolitinib frente a 6,7 % en el grupo MTD), episodios gastrointestinales (9,2 % frente a 6,7 %) y otros episodios hemorrágicos (13,2 % frente a 10,7 %). Se ha notificado hemorragia intracraneal en el 0,7 % de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

los pacientes con la MTD y ninguno en el grupo de ruxolitinib. En los pacientes pediátricos, la frecuencia de los episodios hemorrágicos fue del 23,5 %. Los casos notificados en ≥5 % de los pacientes fueron cistitis hemorrágica y epistaxis (5,9 % cada uno). En los pacientes pediátricos no se notificaron episodios de hemorragia intracraneal.

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

Infecciones

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

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

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

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

En el estudio fase 3 de EICR crónica (REACH 3), durante el *período comparativo*, se notificaron

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Aumento de la lipasa

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

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

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

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

Aumento de la presión arterial sistólica

En los ensayos clínicos pivotales de fase 3 en MF se observó un aumento en la presión sanguínea sistólica de 20 mmHg o más respecto al valor basal en un 31,5 % de pacientes en al menos una visita comparado con el 19,5 % de los pacientes tratados con el control. En el COMFORT I (pacientes con MF) el aumento medio de la presión sanguínea sistólica respecto al valor basal fue

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de 0 a 2 mmHg con ruxolitinib frente a una disminución de 2 a 5 mmHg en el grupo con placebo. En el COMFORT II los valores medios mostraron una pequeña diferencia entre los pacientes con MF tratados con ruxolitinib y los pacientes con MF tratados con control.

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

Poblaciones especiales

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

No se espera que la hemodiálisis aumente la eliminación de ruxolitinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01EJ01

Mecanismo de acción

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2 (valores CI_{50} de 3,3 nM y 2,8 nM para los enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Ruxolitinib inhibe la transducción de señales de JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares dependientes de citoquinas de los procesos hematológicos malignos, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F, en un rango de CI_{50} de 80 a 320 nM.

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Mielofibrosis
Se llevaron a cabo dos ensayos aleatorizados de fase 3 (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con MF (MF primaria, MF secundaria a policitemia vera o MF secundaria a trombocitemia esencial). En ambos estudios, los pacientes presentaron esplenomegalia palpable de al menos 5 cm por debajo del reborde costal y una categoría de riesgo intermedio-2 o de riesgo alto basados en los Criterios de Consenso del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). La dosis inicial de ruxolitinib se basó en el recuento de plaquetas. Los pacientes con recuentos plaquetarios ≤100 000/mm^3 no fueron candidatos para el reclutamiento en los estudios COMFORT, pero se incluyeron en el estudio EXPAND, un estudio de búsqueda de dosis, fase Ib, abierto, con 69 pacientes con MF (MF primaria, MF pospolicitemia vera o MF postrombocitopenia esencial) y un recuento plaquetario basal ≥50 000 y <100 000/mm^3.

El ensayo COMFORT-I fue un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 309 pacientes que eran resistentes el tratamiento disponible o bien no eran candidatos a recibirlo. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de ≥35 % del volumen del bazo en la semana 24 respecto al inicio, medido por Resonancia Magnética (RM) o Tomografía Computerizada (TC).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Las variables secundarias incluyeron la duración del mantenimiento de una reducción de ≥35 % en el volumen del bazo respecto al inicio, la proporción de pacientes que presentaron una reducción ≥ 50 % en la puntuación total de síntomas, cambios en la puntuación total de síntomas desde el inicio hasta la semana 24, determinado mediante el diario del Formulario de Evaluación de los Síntomas de MF (MFSAF) v2.0, y la supervivencia global.

COMFORT-II fue un estudio abierto, aleatorizado que incluyó 219 pacientes. Los pacientes se asignaron aleatoriamente 2:1 a ruxolitinib frente al MTD. En el grupo de MTD el 47 % de los pacientes recibieron hidroxiurea y el 16 % de los pacientes recibió glucocorticoides. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de ≥ 35 % en el volumen del bazo en la semana 48 respecto al inicio medido por IRM o TC.

Las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de ≥ 35 % en el volumen del bazo respecto al inicio en la semana 24 y la duración del mantenimiento de una reducción de ≥35% respecto al inicio en el volumen del bazo.

En los estudios COMFORT I y COMFORT II, las características demográficas iniciales de los pacientes y las características de la enfermedad fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

Tabla 8 Porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 35% en el volumen del bazo en la semana 24 respecto al inicio en el COMFORT I y en la semana 48 en el COMFORT II (ITT)

	COMFORT I		COMFORT II	
	Ruxolitinib (N = 155)	Placebo (N = 153)	Ruxolitinib (N = 144)	Mejor terapia disponible (N = 72)
Puntos de tiempo	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de pacientes con una reducción ≥ 35 % del volumen del bazo	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalos de confianza del 95 %	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	

En el grupo de ruxolitinib una proporción significativamente superior de pacientes alcanzaron una reducción de ≥ 35 % en el volumen del bazo (Tabla 8) respecto al inicio independientemente de la presencia o ausencia de la mutación JAK2V617F (Tabla 9)o del subtipo de enfermedad (MF primaria, MF secundaria a policitemia vera, MF secundaria a trombocitopenia esencial).

Tabla 9 Porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 35 % en el volumen del bazo respecto al inicio por estado mutacional de JAK (grupo de seguridad)

	COMFORT I				COMFORT II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Mejor terapia disponible	
Estado mutacional de JAK	Positivo (N = 113) n (%)	Negativo (N = 40) n (%)	Positivo (N = 121) n (%)	Negativo (N = 27) n (%)	Positivo (N = 110) n (%)	Negativo (N = 35) n (%)	Positivo (N = 49) n (%)	Negativo (N = 20) n (%)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Número (%) de pacientes con una reducción de ≥ 35 % en el volumen del bazo	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Punto de tiempo	Después de 24 semanas				Después de 48 semanas			

La probabilidad de mantener la respuesta del bazo (≥ 35 % de reducción) con ruxolitinib durante al menos 24 semanas fue de 89% en el COMFORT I y de 87% en el COMFORT II; un 52% mantuvieron respuestas del bazo durante al menos 48 semanas en el COMFORT II.

En el ensayo COMFORT I, el 45,9% de los pacientes en el grupo de ruxolitinib alcanzó una mejoría de ≥ 50 % respecto al inicio en la semana 24 en la puntuación total de síntomas (medida utilizando el diario MFSAF v2.0) comparado con el 5,3 % en el grupo placebo ($p < 0,0001$ utilizando el test de chi cuadrado). El cambio medio en el estado de salud global en la semana 24, medida por EORTC QLQ C30, fue de +12,3 para ruxolitinib y -3,4 para placebo ($p < 0,0001$).

En el ensayo COMFORT I, después de una mediana de seguimiento de 34,3 meses, la tasa de mortalidad en los pacientes aleatorizados al grupo de ruxolitinib fue del 27,1 % frente al 35,1% en pacientes aleatorizados al de placebo; HR 0,687; IC 95 % 0,459, 1,029; $p = 0,0668$.

En el ensayo COMFORT I, después de una mediana de seguimiento de 61,7 meses, la tasa de mortalidad en pacientes aleatorizados al grupo de ruxolitinib fue del 44,5 % (69 de 155 pacientes) frente al 53,2 % (82 de 154 pacientes) en los pacientes aleatorizados al de placebo. Hubo una reducción del 31% en el riesgo de muerte en el grupo de ruxolitinib comparado con el de placebo (HR 0,69; IC del 95 %: 0,50, 0,96; $p = 0,025$).

En el ensayo COMFORT II, después de una mediana de seguimiento de 34,7 meses, la tasa de mortalidad en los pacientes aleatorizados a ruxolitinib fue del 19,9 % frente al 30,1 % en pacientes aleatorizados al MTD; HR 0,48; IC 95% 0,28, 0,85; $p = 0,009$. En ambos estudios, las tasas de mortalidad más bajas observadas en el grupo de ruxolitinib se obtuvieron principalmente por los resultados obtenidos en los subgrupos de pospolicitemia vera y postrobocitemia esencial.

En el ensayo COMFORT II, después de una mediana de seguimiento 55,9 meses, la tasa de mortalidad en los pacientes aleatorizados al grupo de ruxolitinib fue del 40,4 % (59 de 146 pacientes) frente al 47,9 % (35 de 73 pacientes) en los pacientes aleatorizados al MTD. Se redujo el riesgo de muerte en un 33 % en el grupo de ruxolitinib comparado con el grupo de la MTD (HR 0,67; IC del 95%: 0,44, 1,02; $p = 0,062$).

Policitemia vera

Se realizó un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, controlado con activo (RESPONSE) en 222 pacientes con PV que eran resistentes o intolerantes a hidroxiurea definido en base a los criterios publicadas por el grupo de trabajo internacional "European LeukemiaNet" (ELN). Se aleatorizaron 110 pacientes al grupo de ruxolitinib y 112 pacientes al grupo de MTD. La dosis de inicio de ruxolitinib fue de 10 mg dos veces al día. Las dosis se ajustaron individualmente en los pacientes en base a la tolerabilidad y la eficacia con una dosis máxima de 25 mg dos veces al día. La MTD fue seleccionado por el investigador en base al paciente individual e incluyó hidroxiurea (59,5 %), interferon/interferon pegilado (11,7 %), anagrelida (7,2 %), pipobroman (1,8 %) y observación (15,3 %).

Las características de la enfermedad y demográficas en el inicio fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 60 años (intervalo 33 a 90 años). Los pacientes en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

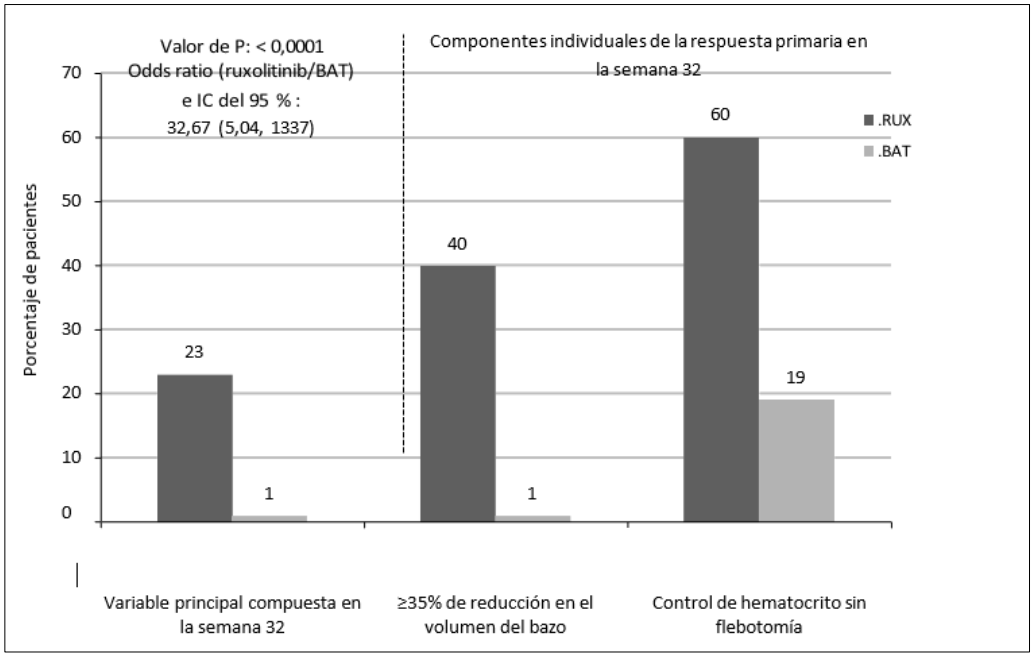
el grupo de ruxolitinib tenían un diagnóstico de PV durante una mediana de 8,2 años y habían recibido previamente hidroxiurea durante una mediana de aproximadamente 3 años. La mayoría de pacientes (> 80 %) habían recibido al menos dos flebotomías en las últimas 24 semanas antes del screening. No se dispone de datos comparativos relativos a la supervivencia a largo plazo ni de incidencia de complicaciones de la enfermedad.

La variable primaria compuesta fue la proporción de pacientes que alcanzaron una ausencia de elegibilidad de flebotomía (control de HCT) y una reducción en el volumen del bazo respecto al inicio en la semana 32. La elegibilidad de flebotomía se definió como un HCT confirmado de > 45%, es decir al menos 3 puntos de porcentaje superior al HCT obtenido al inicio o un HCT confirmado de > 48%, dependiendo de cual fue inferior. Las variables secundarias claves incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron la variable primaria y permanecieron libres de progresión a la semana 48, así como la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión hematológica completa en la semana 32.

El estudio alcanzó su objetivo principal y una proporción superior de pacientes en el grupo de ruxolitinib alcanzaron la variable primaria compuesta y cada uno de sus componentes individuales. Significativamente más pacientes tratados con ruxolitinib (23 %) alcanzaron una respuesta primaria ($p < 0,0001$) comparado con la MTD (0,9 %). Se alcanzó un control del hematocrito en un 60% de los pacientes en el grupo de ruxolitinib comparado con un 18,8 % en el grupo de MTD y se alcanzó una reducción de ≥ 35% en el volumen del bazo se alcanzó en un 40 % de pacientes en el grupo de ruxolitinib comparado con el 0,9 % en el grupo de MTD (o BAT por sus siglas en inglés) (Figura 1).

También se alcanzaron ambos objetivos secundarios clave. La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión hematológica completa fue de 23,6 % con ruxolitinib comparado al 8,0 % con MTD ($p = 0,0013$) y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta primaria duradera en la semana 48 fue de 20 % con ruxolitinib y 0,9 % con MTD ($p < 0,0001$).

Figura 1 Pacientes que alcanzaron la variable primaria y los componentes de la variable primaria en la semana 32



Se evaluó la sintomatología utilizando el diario electrónico de paciente para la puntuación total de síntomas (PTS) MPN-SAF, que consistió en 14 preguntas. En la semana 32, el 49% y el 64% de los pacientes tratados con ruxolitinib alcanzaron una reducción de ≥ 50 % en el PTS-14 y PTS-5,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

respectivamente comparado con sólo un 5 % y un 11 % de pacientes con MTD.

La percepción de beneficio del tratamiento se midió por el cuestionario de Impresión del Cambio Global en el Paciente (ICGP). El 66 % de los pacientes tratados con ruxolitinib comparado con el 19 % de los tratados con MTD notificaron una mejoría tan pronto como cuatro semanas después del inicio del tratamiento. La mejoría en la percepción de beneficio del tratamiento fue también superior en los pacientes tratados con ruxolitinib en la semana 32 (78 % frente a 33 %).

Se realizaron análisis adicionales del estudio RESPONSE para evaluar la durabilidad de la respuesta en la semana 80 y en la semana 256 tras la aleatorización. De los 25 pacientes que habían alcanzado una respuesta primaria en la semana 32, 3 pacientes progresaron en la semana 80 y 6 pacientes en la semana 256. La probabilidad de mantener una respuesta de la semana 32 a la semana 80 y a la semana 256 fue del 92 % y 74 %, respectivamente (ver Tabla 10).

Tabla 10 Duración de la respuesta primaria en el estudio RESPONSE

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Respuesta primaria alcanzada en la semana 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Pacientes que mantienen la respuesta primaria	n/a	22/25	19/25
Probabilidad de mantener la respuesta primaria	n/a	92 %	74 %
* De acuerdo con los criterios de respuesta de la variable primaria compuesta: ausencia de elegibilidad para flebotomía (control de HCT) y una reducción ≥ 35 % en el volumen del bazo respecto al inicio n/a: no aplica			

Se realizó un segundo estudio fase 3b (RESPONSE 2) aleatorizado, abierto, controlado en 149 pacientes PV que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea pero sin esplenomegalia palpable. La variable primaria definida como la proporción de pacientes que alcanzaron el control de HCT (ausencia de elegibilidad de flebotomía) en la semana 28 fue satisfecho (62,2 % en el grupo de ruxolitinib frente 18,7 % en el grupo de MTD). La variable secundaria definida como la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión hematológica completa en la semana 28 también se cumplió (23,0 % en el grupo de ruxolitinib frente 5,3 % en el grupo de MTD).

Enfermedad injerto contra receptor

Ruxolitinib se ha estudiado en dos estudios aleatorizados de fase 3, abiertos y multicéntricos en pacientes de 12 años o más con EICR aguda (REACH 2) y EICR crónica (REACH 3) después de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (aloTPH) y una respuesta insuficiente a los corticosteroides y/u otros tratamientos sistémicos. La dosis inicial de ruxolitinib fue de 10 mg dos veces al día.

Enfermedad injerto contra receptor aguda

En REACH 2, 309 pacientes con EICR aguda refractaria a corticosteroides de grado II a IV fueron aleatorizados 1:1 a ruxolitinib o al MTD. Los pacientes se clasificaron según la gravedad de la EICR aguda en el momento de la aleatorización. La refractariedad de los corticosteroides se determinó cuando los pacientes progresaron después de al menos 3 días, no consiguieron una respuesta después de 7 días o fallaron la disminución gradual de los corticosteroides.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La MTD fue elegida por el investigador, paciente a paciente e incluían globulina antitimocítica, fotoféresis extracorpórea, células estromales mesenquimales, metotrexato a baja dosis, micofenolato de mofetilo, inhibidores de mTOR (everólimus o sirólimus), etanercept o infliximab.

Además de ruxolitinib o la MTD, los pacientes podrían haber recibido tratamiento de soporte para el aloTPH, incluidos medicamentos antiinfecciosos y soporte transfusional. Se añadió ruxolitinib al uso continuado de corticosteroides y/o de inhibidores de la calcineurina como ciclosporina o tacrólimus y tratamientos con corticosteroides tópicos y/o inhalados según las guías locales.

Los pacientes que recibieron otros tratamientos sistémicos previos para la EICR aguda distintos de corticosteroides o inhibidores de la calcineurina, fueron elegibles para su inclusión en el estudio. Además de los corticosteroides y de los inhibidores de la calcineurina, se permitió la continuación de medicación sistémica previa para la EICR aguda, solo si se utilizaba para la profilaxis de la EICR aguda (es decir, que se hubiera iniciado antes del diagnóstico de EICR aguda) según la práctica médica habitual.

Los pacientes con la MTD podrían pasar a ruxolitinib después del día 28 si cumplían los siguientes criterios:

- que no cumpliera con la definición de respuesta de la variable primaria (respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP]) en el día 28; O
- que a partir de entonces perdiera la respuesta y que cumpliera con los criterios de progresión, respuesta mixta o ausencia de respuesta, lo que requirió un nuevo tratamiento inmunosupresor sistémico adicional para la EICR aguda, Y
- no presentara signos/síntomas de EICR crónica.

Se permitió una reducción gradual de ruxolitinib después de la visita del día 56 para los pacientes con respuesta al tratamiento.

Las características basales demográficas y de la enfermedad de los dos grupos de tratamiento estuvieron equilibrados. La mediana de edad fue de 54 años (rango de 12 a 73 años). El estudio incluyó a un 2,9 % de adolescentes, un 59,2 % de varones y un 68,9 % de pacientes blancos. La mayoría de los pacientes incluidos tenían una enfermedad subyacente maligna.

La gravedad de la EICR aguda fue en un 34 % de grado II estaban equilibrados y 34 %, grado III en 46 % y 47 %, y grado IV en 20 % y 19 % de los grupos de ruxolitinib y MTD, respectivamente.

Las razones de la respuesta insuficiente de los pacientes a los corticosteroides en los grupos de ruxolitinib y de la MTD fueron i) no lograr una respuesta después de 7 días de tratamiento con corticosteroides (46,8 % y 40,6 %, respectivamente), ii) fracaso de la reducción gradual de corticosteroides (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 más comúnmente involucrados en la EICR aguda fueron la piel (54,0 %) y el tracto gastrointestinal inferior (68,3 %). En el grupo de ruxolitinib hubo más pacientes que tuvieron EICR aguda con afectación en piel (60,4 %) e hígado (23,4%), en comparación con el grupo de la MTD (piel: 47,7 % e hígado: 16,1 %).

Los tratamientos sistémicos previos más frecuentemente utilizados para la EICR aguda eran corticosteroides + inhibidores de la calcineurina (49,4 % en el grupo de ruxolitinib y 49,0 % en el grupo de la MTD).

La variable primaria fue la tasa de respuesta global (TRG) en el día 28, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) o parcial (RP) en cada grupo sin la necesidad de tratamientos sistémicos adicionales debido a una progresión más temprana, respuesta mixta o

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

falta de respuesta basada en la evaluación del investigador siguiendo los criterios de Harris et al. (2016).

La variable secundaria clave fue la proporción de pacientes que alcanzaron una RC o RP en el día 28 y mantuvieron la RC o RP en el día 56.

REACH 2 cumplió su objetivo principal. La TRG en el día 28 de tratamiento fue mayor en el grupo de ruxolitinib (62,3 %) en comparación con el grupo de la MTD (39,4 %). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (prueba estratificada de Cochrane-Mantel-Haenszel $p < 0,0001$, de dos colas, RG: 2,64; IC del 95%: 1,65, 4,22).

También hubo una mayor proporción de respondedores completos en el grupo de ruxolitinib (34,4 %) en comparación con el grupo de la MTD (19,4 %).

El día 28 la TRG fue del 76 % para la EICR de grado II, el 56% para la EICR de grado III y el 53 % para la EICR de grado IV en el grupo de ruxolitinib, y el 51 % para la EICR de grado II, el 38 % para la EICR de grado III y el 23% para EICR de grado IV en el grupo de MTD.

Entre los que no respondieron en el día 28 en el grupo de ruxolitinib y de la MTD, presentaron progresión de la enfermedad en el 2,6 % y el 8,4 %, respectivamente.

Los resultados globales se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11 Tasa de respuesta global en el día 28 en REACH 2

	Ruxolitinib N = 154		**Mejor terapia disponible N = 155**	
	n (%)	**95 % IC**	**n (%)**	**95 % IC**
Respuesta global	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
Odds Ratio (95% IC)	2,64 (1,65, 4,22)			
valor-p (2-colas)	$p < 0,0001$			
Respuesta completa	53 (34,4)		30 (19,4)	
Respuesta parcial	43 (27,9)		31 (20,0)	

El estudio alcanzó la variable secundaria clave basado en el análisis de datos primarios. La TRG duradera en el día 56 fue del 39,6 % (IC del 95 %: 31,8, 47,8) en el grupo de ruxolitinib y del 21,9 % (IC del 95 %: 15,7, 29,3) en el grupo de MTD. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (RG: 2,38; IC del 95 %: 1,43, 3,94; $p = 0,0007$). La proporción de pacientes con RC fue del 26,6% en el grupo de ruxolitinib frente al 16,1 % en el grupo de MTD. En general, 49 pacientes (31,6 %) originalmente asignados aleatoriamente al grupo de MTD cruzaron al grupo de ruxolitinib.

Enfermedad injerto contra receptor crónica

En REACH 3, 329 pacientes con EICR crónica moderada o grave refractaria a corticosteroides fueron aleatorizados 1:1 a ruxolitinib o al MTD. Los pacientes se clasificaron según la gravedad de la EICR crónica en el momento de la aleatorización. La refractariedad de los corticosteroides se determinó cuando los pacientes presentaban una falta de respuesta o progresión de la enfermedad después de
7 días, o persistencia de la enfermedad durante 4 semanas o fallaron dos veces la disminución gradual de corticosteroides.

La MTD fue elegido por el investigador paciente a paciente e incluía fotoféresis extracorpórea, metotrexato de dosis baja, micofenolato de mofetilo, inhibidores de mTOR (everólimus o sirólimus), infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib o ibrutinib.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Además de ruxolitinib o la MTD, los pacientes podrían haber recibido tratamiento de soporte para el aloTPH, incluidos medicamentos antiinfecciosos y soporte transfusional. Se permitió el uso continuo de corticosteroides y de inhibidores de la calcineurina como ciclosporina o tacrólimus y terapias con corticosteroides tópicos o inhalados según las guías locales.

Los pacientes que recibieron otros tratamientos sistémicos previos para la EICR crónica distintos de corticosteroides y/o inhibidores de la calcineurina fueron elegibles para su inclusión en el estudio. Además de los corticosteroides y de los inhibidores de la calcineurina, se permitió la continuación de la medicación sistémica previa para la EICR crónica, solo si se utilizaba para la profilaxis de la EICR crónica (es decir, que se hubiera iniciado antes del diagnóstico de EICR crónica) según la práctica médica habitual.

Los pacientes con la MTD podrían pasar a ruxolitinib en el día 169 y posteriormente debido a la progresión de la enfermedad, respuesta mixta/respuesta sin cambios, debido a la toxicidad de la MTD o debido a un brote crónico de EICR.

Se desconoce la eficacia en pacientes que pasan de EICR aguda activa a crónica sin la disminución gradual de corticosteroides y sin ningún tratamiento sistémico. Se desconoce la eficacia en la EICRaguda o crónica después de la perfusión de linfocitos de donante y en pacientes que no toleran los esteroides.

Se permitió reducir ruxolitinib gradualmente después de la visita del día 169.

Las características basales demográficas y de la enfermedad en los dos grupos de tratamiento estuvieron balanceadas. La mediana de edad fue de 49 años (rango de 12 a 76 años). El estudio incluyó a un 3,6 % de adolescentes, un 61,1 % de varones y un 75,4 % de pacientes blancos. La mayoría de los pacientes incluidos tenían una enfermedad subyacente maligna.

La gravedad de EICR crónica refractaria a corticosteroides se balanceó entre los dos grupos de tratamiento en el momento del diagnóstico, con 41 % y 45 % moderada, y 59 % y 55 % grave, en los grupos de ruxolitinib y de la MTD, respectivamente.

La respuesta insuficiente de los pacientes a los corticosteroides en el grupo de ruxolitinib y de la MTD se caracterizó por i) una falta de respuesta o progresión de la enfermedad después del tratamiento con corticosteroides durante al menos 7 días a 1 mg/kg/día de un equivalente a prednisona (37,6 % y 44,5 %, respectivamente), ii) persistencia de la enfermedad después de 4 semanas a 0,5 mg/kg/día (35,2 % y 25,6 %), o iii) dependencia de corticosteroides (27,3 % y 29,9 %, respectivamente).

Entre todos los pacientes, el 73 % y el 45 % tuvieron afectación de la piel y pulmones en el grupo de ruxolitinib en comparación con el 69 % y el 41 % del grupo de la MTD.

Los tratamientos sistémicos previos más frecuentemente utilizados para la EICR crónica eran solo corticosteroides (43 % en el grupo de ruxolitinib y 49 % en el grupo de MTD) y corticosteroides + inhibidores de la calcineurina (41 % de pacientes en el grupo de ruxolitinib y 42 % en el grupo de MTD).

La variable primaria fue la TRG en el día 169, definida como la proporción de pacientes con RC o RP en cada grupo sin necesidad de tratamientos sistémicos adicionales por una progresión más temprana, una respuesta mixta o una falta de respuesta según la evaluación del investigador según los criterios de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

Una variable secundaria clave fue la supervivencia sin fallos (FFS por sus siglas en inglés), definida de forma compuesta según el tiempo hasta el evento, incorporó el primero de los siguientes hechos: i) recaída o recurrencia de la enfermedad subyacente o muerte debido a la enfermedad subyacente, ii) mortalidad sin recaída, o iii) adición o inicio de otro tratamiento

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

sistémico para la EICR crónica.

REACH 3 alcanzó la variable principal. En el momento del análisis primario (fecha de corte de datos: 8 de mayo de 2020), la TRG en la semana 24 fue mayor en el grupo de ruxolitinib (49,7 %) en comparación con el grupo de la MTD (25,6 %). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (prueba estratificada de Cochrane-Mantel-Haenszel p < 0,0001, de dos colas, RG: 2,99; IC del 95%: 1,86, 4,80). Los resultados se presentan en la Tabla 12.

Entre los que no respondieron en el día 169 en el grupo de ruxolitinib y de la MTD, presentaron progresión de la enfermedad en el 2,4% y el 12,8, respectivamente.

Tabla 12 Tasa de respuesta global en el día 169 en REACH 3

	Ruxolitinib N = 165		**Mejor terapia disponible N = 164**	
	n (%)	**95% IC**	**n (%)**	**95% IC**
Respuesta global	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
Odds Ratio (95 % IC)	2,99 (1,86, 4,80)			
valor-p (2-colas)	p < 0,0001			
Respuesta completa	11 (6,7)		5 (3,0)	
Respuesta parcial	71 (43,0)		37 (22,6)	

La variable secundaria, supervivencia sin fallos, demostró una reducción del riesgo estadísticamente significativa del 63 % con ruxolitinib frente a la MTD (HR 0,370; 95 % IC: 0,268, 0,510, p < 0,0001). A los 6 meses, la mayoría de los eventos de supervivencia sin fallo fueron "adición o inicio de otro tratamiento sistémico para EICR crónica" (la probabilidad de ese evento fue del 13,4 % frente al 48,5 % para los grupos de ruxolitinib y MTD, respectivamente). Los resultados de "recaída de la enfermedad basal" y de mortalidad sin recaída fueron del 2,46 % frente al 2,57 % y del 9,19 % frente al 4,46 %, en los grupos de ruxolitinib y MTD, respectivamente. No se observaron diferencias de incidencias acumuladas entre los brazos de tratamiento cuando se centró solo en la mortalidad sin recaída.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene ruxolitinib en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de MF y PV. La seguridad y eficacia de los pacientes pediátricos con EICR (de más de 2 años de edad) se verificó con los estudios fase 3 aleatorizados REACH 2 y REACH 3 y de los estudios fase 2 abiertos de un solo grupo REACH 4 y REACH 5 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). El diseño de un solo grupo no permite identificar claramente cuánto contribuye el ruxolitinib a la eficacia total.

Enfermedad injerto contra receptor aguda
En el estudio REACH 4 se trató a 45 pacientes pediátricos con EICR aguda de grado II a IV con ruxolitinib y corticoesteroides +/- inhibidores de calcineurina para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de ruxolitinib. Se incluyeron a los pacientes en cuatro grupos según su edad (grupo 1 [≥ 12 años a < 18 años, N = 18], grupo 2 [≥ 6 años a < 12 años, N = 12], grupo 3 [≥ 2 años a < 6 años, N = 15] y grupo 4 [≥ 28 días a < 2 años, N = 0]). Las dosis estudiadas fueron 10 mg dos veces al día para el grupo 1, 5 mg dos veces al día para el grupo 2 y 4 mg/m^2 dos veces al día para el grupo 3 y los pacientes fueron tratados durante 24 semanas o hasta la suspensión. ruxolitinib se administró a los pacientes pediátricos menores de 12 años en comprimidos de 5 mg

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

o en cápsulas o solución oral.

Se incluyó a pacientes corticorrefractarios o sin tratamiento previo. Se consideró que los pacientes eran refractarios a los corticoesteroides según los criterios del centro o según la decisión del médico, en caso de que no se dispusiera de criterios del centro y de que no se les permitiera haber recibido más de un tratamiento sistémico previo adicional para la EICR aguda además de los corticoesteroides. Se consideró que los pacientes no habían recibido tratamiento previo si no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo para la EICR aguda (excepto un máximo de 72 horas de tratamiento con corticoesteroides sistémicos previos de metilprednisolona o equivalente después de la aparición de la EICR aguda). Además de ruxolitinib, los pacientes también pudieron seguir utilizando corticoesteroides sistémicos o inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) y también se permitieron tratamientos tópicos con corticoesteroides según las directrices del centro. En el estudio REACH 4, 40 pacientes (88,9 %) recibieron inhibidores de calcineurina de forma concomitante. Los pacientes también podían haber recibido el tratamiento de soporte estándar para el trasplante alogénico de células madre, incluidos medicamentos antiinfecciosos y transfusiones de soporte. El tratamiento con ruxolitinib debía suspenderse en caso de falta de respuesta al tratamiento de la EICR aguda en el día 28.

Se permitió la disminución gradual de la dosis de ruxolitinib después de la visita del día 56.

Los pacientes de sexo masculino y femenino representaron el 62,2 % (n = 28) y el 37,8 % (n = 17) de los pacientes, respectivamente. En total, 27 pacientes (60,0 %) presentaban una neoplasia maligna subyacente, la más frecuente leucemia (26 pacientes, 57,8 %). De los 45 pacientes pediátricos incluidos en el estudio REACH 4, 13 (28,9 %) tenían EICR aguda sin tratamiento previo y 32
(71,1 %) tenían EICR aguda refractaria a corticoesteroides. Al inicio del estudio, el 64,4 % de los pacientes tenían EICR aguda de grado II, el 26,7 % tenían EICR aguda de grado III y el 8,9 % tenían EICR aguda de grado IV.

La tasa de respuesta global (TRG) en el día 28 (criterio principal de valoración de la eficacia) en el estudio REACH 4 fue del 84,4 % (IC del 90 %: 72,8, 92,5) en todos los pacientes, con RC en el 48,9 % de los pacientes y RP en el 35,6 % de los pacientes. En cuanto al estado previo al tratamiento, la TRG a los 28 días fue del 90,6 % en los pacientes corticorrefractarios.

La tasa de TRG duradera a los 56 días (criterio secundario de valoración), medida por la proporción de pacientes que alcanzaron una RC o una RP a los 28 días y mantuvieron una RC o una RP a los 56 días, fue del 66,7 % en todos los pacientes tratados con REACH 4, y 68,8 % en los pacientes corticorrefractarios.

Enfermedad injerto contra receptor crónica
En el estudio REACH 5 se trató a 45 pacientes pediátricos con EICR crónica moderada o grave con ruxolitinib y corticoesteroides +/- inhibidores de calcineurina para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de ruxolitinib.
Se incluyeron a los pacientes en cuatro grupos según su edad (grupo 1 [≥ 12 años a < 18 años, N = 22], grupo 2 [≥ 6 años a < 12 años, N = 16], grupo 3 [≥ 2 años a < 6 años, N = 7] y grupo 4 [≥ 28 días a < 2 años, N = 0])). Las dosis estudiadas fueron 10 mg dos veces al día para el grupo 1, 5 mg dos veces al día para el grupo 2 y 4 mg/m^2 dos veces al día para el grupo 3 y los pacientes fueron tratados durante 39 ciclos/156 semanas o hasta la suspensión. Ruxolitinib se administró a los pacientes pediátricos en comprimidos de 5 mg o en cápsulas o solución oral para menores de 12 años.

Se incluyó a pacientes corticorrefractarios o sin tratamiento previo. Se consideró que los pacientes eran refractarios a los corticoesteroides según los criterios del centro o según la decisión del médico, en caso de que no se dispusiera de criterios del centro y de que no se les permitiera haber recibido más de un tratamiento sistémico previo adicional para la EICR crónica además de corticoesteroides. Se consideró que los pacientes no habían recibido tratamiento previo si no

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

habían recibido ningún tratamiento sistémico previo para la EICR crónica (excepto un máximo de 72 horas de tratamiento con corticoesteroides sistémicos previos de metilprednisolona o equivalente después de la aparición de la EICR crónica). Además de ruxolitinib, los pacientes también pudieron seguir utilizando corticoesteroides sistémicos o inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) y tratamientos tópicos con corticoesteroides según las directrices del centro. En el estudio REACH 5, 23 pacientes (51,1 %) recibieron inhibidores de calcineurina de forma concomitante. Los pacientes también podían haber recibido el tratamiento de soporte estándar para el trasplante alogénico de células madre, incluidos medicamentos antiinfecciosos y transfusiones de soporte. El tratamiento con ruxolitinib debía suspenderse en caso de falta de respuesta al tratamiento de la EICR crónica el día 169.

Se permitió la disminución gradual de la dosis de ruxolitinib después de la primera visita del día 169.

Los pacientes de sexo masculino y femenino representaron el 64,4 % (n = 29) y el 35,6 % (n = 16) de los pacientes, respectivamente, con 30 pacientes (66,7 %) con antecedentes de neoplasia maligna subyacente antes del trasplante, con mayor frecuencia leucemia (27 pacientes, 60 %).

De los 45 pacientes pediátricos incluidos en el estudio REACH 5, 17 (37,8 %) no habían recibido tratamiento previo para la EICR crónica y 28 (62,2 %) eran pacientes con EICR crónica refractaria a corticoesteroides. La enfermedad fue grave en el 62,2% de los pacientes y moderada en el 37,8 % de los pacientes. Treinta y un (68,9%) pacientes presentaron afectación cutánea, dieciocho (40 %) presentaron afectación bucal y catorce (31,1%) presentaron afectación pulmonar.

La TRG en el día 169 (criterio principal de valoración de la eficacia) fue del 40 % (IC del 90 %: 27,7, 53,3) en todos los pacientes pediátricos tratados en el estudio REACH 5, y del 39,3 % en los pacientes corticorrefractarios.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ruxolitinib es un compuesto de clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), con unas características de alta permeabilidad, alta solubilidad y disolución rápida. En los ensayos clínicos, ruxolitinib se absorbió rápidamente después de la administración oral con una concentración plasmática máxima (C_{max}) alcanzada en aproximadamente 1 hora tras la administración. En base a un estudio de equilibrio de masas en humanos, la absorción oral de ruxolitinib, como ruxolitinib o metabolitos formados después del primer paso, es 95 % o superior. La C_{max} media de ruxolitinib y la exposición total (AUC) aumentaron de forma proporcional en un rango de dosis únicas 5 a 200 mg. No se observó un cambio clínicamente relevante en la farmacocinética de ruxolitinib tras la administración con una comida con alto contenido graso. La C_{max} media disminuyó moderadamente (24 %) mientras que la AUC media se mantuvo casi inalterada (aumento de un 4%) tras la administración con una comida con alto contenido graso.

Distribución

El volumen medio de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 75 litros en pacientes con MF y con PV, de 67,5 litros en pacientes adolescentes y adultos con EICR aguda y 60,9 litros en pacientes adolescentes y adultos con EICR crónica. El volumen medio de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 30 litros en los pacientes pediátricos con EICR aguda o crónica y con un área de superficie corporal inferior a 1 m^2. A concentraciones clínicamente relevantes de ruxolitinib, la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente un 97 %, mayoritariamente a albúmina. Un estudio de autorradiografía del cuerpo entero en ratas ha mostrado que ruxolitinib no cruza la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

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

Población farmacocinética
En una evaluación farmacocinética en pacientes con MF, no se observó una relación entre el aclaramiento oral y la edad de los pacientes o la raza. El aclaramiento oral previsto fue de 17,7 l/h en mujeres y 22,1 l/h en hombre, con un 39 % de variabilidad interindividual en pacientes con MF. El aclaramiento fue de 12,7 l/h en pacientes con PV, con una variabilidad interindividual del 42 % y no se observó una relación entre el aclaramiento oral y el género, la edad del paciente o la raza, en base a una evaluación farmacocinética de la población en pacientes con PV. El aclaramiento fue de 10,4 l h en pacientes adolescentes y adultos con EICR aguda y de 7,8 l/h en pacientes adolescentes y adultos con EICR crónica, con una variabilidad interindividual del 49 %. En pacientes pediátricos con EICR aguda y crónica y con un área de superficie corporal inferior a 1 m^2, el aclaramiento fue de 6,5 y 7 l/h. No se observó una relación aparente entre el aclaramiento oral y el sexo, la edad o la raza del paciente, según una evaluación farmacocinética poblacional en pacientes con EICR. A la dosis de 10 mg dos veces al día, la exposición aumentó en pacientes con EICR con un área de superficie corporal bajo. En sujetos con un área de superficie corporal de 1 m^2, 1,25 m^2 y 1,5 m^2, la exposición media prevista (AUC) fue respectivamente un 31 %, 22 % y 12 % superior a la del adulto típico (1,79 m^2).

Población pediátrica
No se ha establecido la farmacocinética de ruxolitinib en pacientes pediátricos < 18 años con MF y PV.

Al igual que en los pacientes adultos con EICR, el ruxolitinib se absorbió rápidamente tras la administración oral en pacientes pediátricos con EICR. La administración de 5 mg dos veces al día a niños de 6 a 11 años alcanzó una exposición comparable a la de la dosis de 10 mg dos veces al día en adolescentes y adultos con EICR aguda y crónica, lo que confirma la correspondencia de la exposición implementada durante la extrapolación. En niños de entre 2 y 5 años con EICR aguda y

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

crónica, la dosis sugerida para la exposición implementada fue de 8 mg/m^2 dos veces al día.

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

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

Insuficiencia renal
Se determinó la función renal utilizando dos procedimientos, el «Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)» y la creatinina urinaria. Tras la administración de una dosis única de 25 mg, la exposición de ruxolitinib fue similar en individuos con varios grados de insuficiencia renal y en aquellos con una función renal normal. Sin embargo, los valores plasmáticos de la AUC de los metabolitos de ruxolitinib tendieron a aumentar con el aumento de la gravedad de la insuficiencia renal, y aumentaron de forma más pronunciada en individuos con insuficiencia renal grave. Se desconoce si el aumento en la exposición de los metabolitos puede suponer un problema de seguridad. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ver sección 4.2). La administración sólo en los días de diálisis reduce la exposición a metabolitos, pero también el efecto farmacodinámico, especialmente los días entre diálisis.

Insuficiencia hepática
Tras una dosis única de 25 mg de ruxolitinib en pacientes con varios grados de insuficiencia hepática, la AUC media de ruxolitinib aumentó en pacientes con insuficiencia leve, moderada y grave en un
87 %, 28 % y 65 %, respectivamente, respecto a pacientes con función hepática normal. No se observó una relación clara entre la AUC y el grado de insuficiencia hepática basado en los grados de Child-Pugh. La vida media de eliminación terminal se vio prolongada en pacientes con insuficiencia hepática comparada con controles de individuos sanos (4,1 a 5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda una reducción de dosis de aproximadamente un 50 % en pacientes de MF y PV con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En estudios con ratas jóvenes, la administración de ruxolitinib tuvo efecto sobre el crecimiento y

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Ruxolitinib disminuyó el peso del feto y aumentó las pérdidas posimplantación en estudios en animales. No se observó evidencia de efecto teratogénico en ratas y conejos. Sin embargo, los márgenes de exposición fueron bajos comparados con la dosis clínica más alta y los resultados son por lo tanto de una relevancia limitada en humanos. No se observaron efectos sobre la fertilidad. En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se observaron unos periodos de gestación ligeramente prolongados, un número reducido de lugares de implantación, y un número reducido de crías paridas. En las crías, se observaron descensos en el peso corporal medio inicial y durante un corto periodo de tiempo una disminución de la ganancia de peso medio. En ratas lactantes, ruxolitinib y/o sus metabolitos se secretaron en la leche con una concentración que fue 13 veces superior a la concentración plasmática materna. Ruxolitinib no fue mutagénico ni clastogénico. Ruxolitinib no fue carcinogénico en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E470b)
Sílice, coloidal anhidra (E551)
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)
Povidona K29/32 (E1201)
Hidroxipropilcelulosa 300 a 600 cps (E463a)
Lactosa monohidrato

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con blísteres de PVC/PCTFE/Aluminio que contienen 14 o 56 comprimidos o envases múltiples que contienen 168 comprimidos (3 envases de 56).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños o tipos de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center.
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª planta.
08039, Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ruxolitinib Accord 5 mg comprimidos EFG. 91.742
Ruxolitinib Accord 10 mg comprimidos EFG. 91.743
Ruxolitinib Accord 15 mg comprimidos EFG. 91.740
Ruxolitinib Accord 20 mg comprimidos EFG. 91.741

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS