

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

Ruxolitinib

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

Tableta

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

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

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**Mielofibrosis**

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

Policitemia vera

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

V.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

VI.- PRECAUCIONES GENERALES**Disminución de células sanguíneas**

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

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

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

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

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

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

Infecciones

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

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

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

Herpes zóster

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

Cáncer de piel no-melanocítico

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

Dislipidemia o aumento de la lipidemia

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosis inicial de **Jakavi®** se deberá reducir en los pacientes con insuficiencia renal grave. En el caso de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requieran diálisis, la dosis inicial se deberá basar en los recuentos plaquetarios para los pacientes con MF (mielofibrosis), mientras que la dosis inicial recomendada es una dosis única de 10 mg para pacientes con PV (policitemia vera). Las dosis subsiguientes

para pacientes con mielofibrosis o con policitemia vera deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones posteriores de la dosis se deberán basar en la seguridad y la eficacia del fármaco (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia hepática

La dosis inicial de **Jakavi®** se deberá reducir en los pacientes con insuficiencia hepática. Las modificaciones posteriores de la dosis se deberán basar en la seguridad y la eficacia del fármaco (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Interacciones

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

Efectos de la suspensión del tratamiento

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

VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad de procrear

Las mujeres en edad de procrear deben tomar las precauciones necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento.

En caso de embarazo, se deben valorar los riesgos y los beneficios para la persona en cuestión y se debe brindar un cuidadoso asesoramiento sobre los riesgos que puede correr el feto usando los datos disponibles más recientes.

Embarazo

Resumen de los riesgos

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

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

Datos

Datos en animales

En un estudio con ratas y conejos gestantes se administró ruxolitinib por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 15, 30 o 60 mg/kg/d en ratas y 10, 30 o 60 mg/kg/d en conejos hembras. No hubo evidencia de teratogenia. Sin embargo, se observaron disminuciones de alrededor del 9% en los pesos fetales

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

Datos

Datos en animales

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

Mujeres y Hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

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

Infertilidad

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

VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Mielofibrosis

La seguridad de **Jakavi®** en los pacientes con MF se evaluó a partir de los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a **Jakavi®** (n = 301) y de pacientes que recibieron **Jakavi®** tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con MF fue de 30.5 meses (intervalo de 0.3 a 68.1 meses).

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

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) se registraron anemia (83.8%), trombocitopenia (80.5%) y neutropenia (20.8%).[65] La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

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

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

Policitemia vera

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

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

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

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

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en estudios clínicos

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

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

Tabla 1 Reacciones adversas comunicadas en los estudios de Fase III (COMFORT-I, COMFORT-II y RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ⁴	Categoría de frecuencia en pacientes con MF	Categoría de frecuencia en pacientes con PV
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía ¹	Muy frecuente	Frecuente
Herpes zóster ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Equimosis ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Anemia ²		
CTCAE 1, grado 4 (<6.5g/dL)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8.0 – 6.5 g/dL)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ²		
CTCAE, grado 4 (<25,000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50,000 – 25,000/mm ³)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ²		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<1000 – 500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia ^{2,3}	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ²	Muy frecuente	Muy frecuente
CTCAE, grado 1		

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

¹ Frecuencia basada en datos sobre acontecimientos adversos.

² Frecuencia basada en cifras de laboratorio.

³ Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina de <100 g/L, una cifra de plaquetas de <100 × 10⁹ /L y una cifra de neutrófilos de <1.5 × 10⁹ /L (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis.

⁴ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Acontecimientos Adversos (CTCAE), versión 3.0; Grado 1=leve, Grado 2= moderado, Grado 3=grave, Grado 4=potencialmente mortal o incapacitante.

LSN = límite superior del intervalo normal de valores.

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

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

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

Descripción de determinadas reacciones adversas**Anemia**

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

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

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

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

Trombocitopenia

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

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

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenias de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0.3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

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

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

Infecciones urinarias

En el período aleatorizado de los estudios clínicos de fase III con MF, el 1% de los pacientes padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1% de los pacientes e infección renal en 1 paciente.

En los estudios clínicos de Policitemia vera RESPONSE y RESPONSE2, durante el periodo aleatorizado, se observó un caso (0.5%) de infección de las vías urinarias, de grado 3-4.

Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron infecciones urinarias de cualquier grado en el 21.4% de los pacientes con MF y en el 11.8% de los pacientes con PV.

Herpes zóster

El porcentaje de casos de herpes zóster fue similar en los pacientes con policitemia vera (4.3%) y en los pacientes de mielofibrosis (4.0%). Hubo un informe de neuralgia post-herpética de grado 3 y 4 en pacientes con policitemia vera.

Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de herpes zóster de cualquier grado en el 19.7% de los pacientes con MF y en el 14.7% de los pacientes con PV.

IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Sustancias que pueden alterar la concentración plasmática de ruxolitinib

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

Cuando **Jakavi®** se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse un 50%.

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

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

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

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

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

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

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

Otras interacciones farmacológicas estudiadas

Sustratos del CYP3A4:

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

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

X.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

El ruxolitinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y carcinogénica. Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en los estudios de administración de dosis repetidas fueron la médula ósea, la sangre periférica y el tejido linfático. En los perros se apreciaron infecciones asociadas por lo general a la inmunodepresión. En un estudio de telemetría en perros se apreciaron reducciones de la tensión arterial y aumentos de la frecuencia cardíaca, y en otro estudio de la función respiratoria en ratas se observó una disminución del volumen/minuto. Los límites (basados en la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco no unido a proteínas) con los no se produjeron efectos adversos en los estudios efectuados en perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la máxima dosis humana recomendada (25 mg dos veces al día). Una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib no reveló efecto alguno.

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

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

XI.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
DOSIS
Instrucciones para la supervisión

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

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

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de **Jakavi®** en la mielofibrosis (MF) se basa en las cifras de plaquetas (ver Tabla 2):

Tabla 2. Dosis iniciales en la mielofibrosis

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

La dosis inicial recomendada de **Jakavi®** en la policitemia vera (PV) es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de la dosis

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

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

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

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

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

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

Si las cifras de plaquetas descienden durante el tratamiento tal como se describe en la Tabla 3, se debe contemplar reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 3 Recomendación de dosis para la trombocitopenia

	Dosis en el momento de la disminución de la cifra de plaquetas				
	25 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Cifra de plaquetas	Dosis nueva				

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

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

Forma de administración

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

El tratamiento puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

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

Cuando **Jakavi®** se administre con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores duales moderados de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (por ej. fluconazol), la dosis diaria total de **Jakavi®** se deberá reducir en aproximadamente 50 %, ya sea por disminución de la dosis dos veces al día o bien por reducción de la frecuencia de administración de la dosis una vez al día correspondiente cuando la administración dos veces al día no resulte práctica. Evitar el uso concomitante de **Jakavi®** con dosis de fluconazol de más de 200 mg una vez al día (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse un 50%. Durante el tratamiento con **Jakavi®** se debe supervisar con cuidado a los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática y puede que sea preciso reducir la dosis del mismo para evitar las reacciones adversas.

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

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

Modo de administración

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

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

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

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

XIII.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

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

XIV.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años de edad.

Literatura exclusiva para el médico.

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas en Hematología.

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

XV.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

®Marca Registrada

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

NPI: Jul.2020, Mar.2021

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

ÚHÁ YGGI FHEJÍ
Ø & @á ^ Ìç] K F E E E E G
T æ ã Á ç & ' • ã [Á æ æ Á ! [^ • ã } æ ^ Á ^ Á æ Á æ ã