

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	JAKAVI® 5 mg (Ruxolitinib)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 4 blísteres de PVC/PCTFE/AL con 14 comprimidos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-059-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	8 de abril de 2016.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
Ruxolitinib (eq. a 6,60 mg de fosfato de ruxolitinib)	5,0 mg
Lactosa monohidratada	71,45 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

#### Mielofibrosis

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

#### Policitemia vera

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

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

## **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

### Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hematológicas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas, véase el apartado POSOLOGÍA Y 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 trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN]  $<500/\text{mm}^3$ ) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

### Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, 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 e iniciar 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 vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartatoaminotransferasa, 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 primeros signos y síntomas 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 ruxolitinib. 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) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

#### Lipidemia anómala 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

##### Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal severa. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

##### Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

#### Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en aproximadamente un 50% (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas, véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

#### Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

#### **Efectos indeseables:**

##### Resumen del perfil toxicológico

La seguridad del producto se analizó en un total de 982 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

##### Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios pivotaes —COMFORT-I y COMFORT-II— los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de

plaquetas de entre 100 000/mm<sup>3</sup> y 200 000/mm<sup>3</sup>, y 190 de ellos (63,1%), una cifra >200 000/mm<sup>3</sup>.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

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

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

Los datos de seguridad a largo plazo proceden de dos estudios pivotaes de fase III en el que se evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, entre ellos, pacientes asignados al azar inicialmente al grupo del ruxolitinib ( $n = 301$ ; exposición: 0,3 a 68,1 meses, exposición mediana: 33,4 meses), y pacientes que recibieron ruxolitinib cuando cambiaron del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) ( $n = 156$ ; exposición: 0,5 a 59,8 meses, exposición mediana: 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos.

#### Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 184 pacientes con policitemia vera en dos estudios de fase III y IIIb, aleatorizados, sin enmascaramiento y comparativos (RESPONSE y RESPONSE-2, respectivamente). Las reacciones adversas enumeradas a continuación reflejan el período aleatorizado de los estudios (hasta las semanas 32 y 28, para RESPONSE y RESPONSE-2, respectivamente) con una exposición equivalente al ruxolitinib y al mejor tratamiento disponible. La duración mediana de la exposición a Jakavi durante los períodos aleatorizados de los estudios fue de 7,85 meses (intervalo: 0,03 - 7,85 meses).

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 2,2% de los pacientes.

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (40,8%) y la trombocitopenia (16,8%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,1% o 3,3% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron los mareos (9,2%), el estreñimiento (8,7%) y la hipertensión (6,5%). Las tres anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron las elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (26,1%), las elevaciones de la alaninaaminotransferasa (22,3%) y la hipercolesterolemia (20,7%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

La seguridad a largo plazo se evaluó usando datos de 367 pacientes con policitemia vera tratados con ruxolitinib en dos estudios de fase III, que incluían datos de pacientes

inicialmente asignados al azar al grupo de ruxolitinib ( $n = 184$ , exposición: 0,03 a 43,5 meses, exposición mediana de 18,9 meses) y datos de pacientes que recibieron ruxolitinib tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) ( $n = 149$ , exposición: 0,2 a 33,5 meses, exposición mediana de 12,0 meses). Con el aumento de la exposición se registró una frecuencia acumulada mayor de eventos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de eventos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante los períodos iniciales de los estudios aleatorizados.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos 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 severidad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de severidad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

**Tabla 1** Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE <sup>4</sup>	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infecciones urinarias <sup>1</sup>	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía <sup>1</sup>	Frecuente	–
Herpes zóster <sup>1</sup>	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	–
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Anemia <sup>2</sup>		
CTCAE <sup>1</sup> , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 a 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente

<b>Reacciones adversas y grado según los CTCAE<sup>4</sup></b>	<b>Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis</b>	<b>Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera</b>
Trombocitopenia <sup>2</sup>		
-	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 a 25 000/mm <sup>3</sup> )	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia <sup>2</sup>		
CTCAE, grado 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	Frecuente	–
CTCAE, grado 3 (<1000 a 500/mm <sup>3</sup> )	Frecuente	–
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	–
Pancitopenia <sup>2,3</sup>	Frecuente	–
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutri ción</b>		
Ganancia de peso <sup>1</sup>	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia <sup>2</sup>		
CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia <sup>2</sup>		
CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo <sup>1</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea <sup>1</sup>	Muy frecuente	–
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Flatulencia <sup>1</sup>	Frecuente	–
Estreñimiento <sup>1</sup>	–	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de alanina-aminotransferasa <sup>2</sup>		
CTCAE, grado 3 (>5 × a 20 × LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-		

aminotransferasa <sup>2</sup>		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Equimosis <sup>1</sup>	Muy frecuente	–
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión <sup>1</sup>	–	Frecuente
Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos.		
Frecuencia basada en cifras de laboratorio.		
Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina de <100 g/l, una cifra de plaquetas de $<100 \times 10^9 / l$ y una cifra de neutrófilos de $<1,5 \times 10^9 / l$ (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis.		
Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0;		
<b>Reacciones adversas y grado según los CTCAE<sup>4</sup></b>	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante.		
LSN = límite superior del intervalo normal de valores		
* La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N=4755)		
<b>Reacciones adversas y grado según los CTCAE<sup>4</sup></b>	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Trombocitopenia <sup>2</sup>		
-	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 a 25 000/mm <sup>3</sup> )	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia <sup>2</sup>		
CTCAE, grado 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	Frecuente	–
CTCAE, grado 3 (<1000 a 500/mm <sup>3</sup> )	Frecuente	–
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	–

Pancitopenia <sup>2,3</sup>	Frecuente	–
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Ganancia de peso <sup>1</sup>	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia <sup>2</sup> CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia <sup>2</sup> CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo <sup>1</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea <sup>1</sup>	Muy frecuente	–
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Flatulencia <sup>1</sup>	Frecuente	–
Estreñimiento <sup>1</sup>	–	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de alanina-aminotransferasa <sup>2</sup>		
CTCAE, grado 3 (>5 × a 20 × LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato- aminotransferasa <sup>2</sup>		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Equimosis <sup>1</sup>	Muy frecuente	–
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión <sup>1</sup>	–	Frecuente
Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. Frecuencia basada en cifras de laboratorio. Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina de <100 g/l, una cifra de plaquetas de <100 × 10 <sup>9</sup> /l y una cifra de neutrófilos de <1,5 × 10 <sup>9</sup> /l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0;		
<b>Reacciones adversas y grado según los CTCAE<sup>4</sup></b>	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera

grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante.

LSN = límite superior del intervalo normal de valores

\* La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N=4755)

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser grado de suspender la administración.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) al

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego estado de equilibrio de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta proporción había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el estudio. En el grupo de tratamiento con Jakavi, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el mejor tratamiento disponible (MTD).

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia 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 unas 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> y 200 000/mm<sup>3</sup> antes de instaurar Jakavi padecieron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm<sup>3</sup> (64,2% frente al 35,4%).

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia 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.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó

urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente.

### **Posología y modo de administración:**

Instrucciones para la monitorización

Hemogramas: antes de iniciar un tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma.

Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se hayan estabilizado las dosis y, luego, según proceda clínicamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis es de 15 mg administrados por vía oral dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas (trombocitos) de entre 100 000 y 200 000/mm<sup>3</sup>, y de 20 mg dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas >200 000/mm<sup>3</sup>.

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

Se dispone de escasa información para recomendar una dosis inicial en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 50 000/mm<sup>3</sup> y 100 000/mm<sup>3</sup>. La dosis inicial recomendada máxima en tales pacientes es de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela.

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia. Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm<sup>3</sup> o las cifras absolutas de neutrófilos, inferiores a 500/mm<sup>3</sup>.

En la policitemia vera, 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 por debajo de 100 000/ mm<sup>3</sup>, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia. En la policitemia vera, 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.

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, 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.

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada 2 semanas pasado dicho período.

#### Instrucciones de administración

La dosis máxima de Jakavi es de 25 mg dos veces al día.

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 coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 o fluconazol:

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej., fluconazol), la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día (véase el apartado INTERACCIONES).

Al inicio de la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4 o de un inhibidor moderado dual de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada —basada en la cifra de plaquetas en los pacientes con mielofibrosis— debe reducirse aproximadamente un 50%. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal severa, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal severa 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 ulteriores 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 administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

## Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse aproximadamente un 50%. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática 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.

## Pacientes pediátricos

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

## Pacientes geriátricos

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

## Modo de administración

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

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Sustancias que pueden alterar la concentración plasmática de ruxolitinib

**Inhibidores potentes de la CYP3A4:** en sujetos sanos que recibieron ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC de ruxolitinib aumentó un 91% y la vida media se prolongó de 3,7 a 6,0 horas.

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse aproximadamente un 50%.

Es necesario hacer un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias y ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Jakavi se administre junto con inhibidores leves o moderados de la CYP3A4 (como la eritromicina). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado de la CYP3A4.

**Inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol):** en sujetos sanos tratados con fluconazol (un inhibidor doble de la CYP2C9 y la CYP3A4) en una dosis única de 400 mg seguida de 200 mg una vez al día durante 7 días, el AUC del ruxolitinib aumentó un 232%. Debe plantearse reducir la dosis un 50% cuando se administren medicamentos que inhiban tanto la CYP2C9 como la CYP3A4. Debe evitarse la administración de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

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

En sujetos sanos que recibieron rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el AUC de ruxolitinib (después de la administración de una sola dosis) disminuyó un 71% y la 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 administre con sustancias que interactúan con la glucoproteína P y otros transportadores.

Otras interacciones farmacológicas estudiadas

Sustratos de la CYP3A4

Un estudio en sujetos sanos indicó que Jakavi carece de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con el midazolam (un sustrato de la 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 combinación.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han hecho estudios comparativos adecuados 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. Luego de la exposición prenatal se observó una mayor pérdida postimplantacional en las conejas y reducciones del peso fetal en las ratas y las conejas. Estos efectos se produjeron con exposiciones (AUC) de aproximadamente 2 veces (ratas) y 0,07 veces (conejas) la que se alcanza con 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 conejas gestantes se administró ruxolitinib por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 15, 30 o 60 mg/kg/d (ratas) o 10, 30 o 60 mg/kg/d (conejas). No hubo indicios de teratogenia. Sin embargo, en las ratas tratadas con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/kg/d) se observaron descensos de alrededor del 9% en los pesos fetales. La exposición (AUC) 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 las conejas, con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/kg/d) se observaron descensos de alrededor del 8% en los pesos fetales y un aumento de las resorciones tardías. La exposición que se alcanza con esta dosis es unas 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 lactación. Con 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) no se observaron anomalías relacionadas con el fármaco en los índices de fecundidad, supervivencia materna y embriofetal, crecimiento o parámetros de desarrollo de las crías.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el ruxolitinib pasa a la leche humana. No hay datos acerca de los efectos del ruxolitinib en niños amamantados ni sobre sus efectos en la producción de leche. El ruxolitinib y sus metabolitos pasan con facilidad a la leche de las ratas lactantes. Dada la

posibilidad de que Jakavi cause reacciones adversas graves en los lactantes criados al pecho, 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 varones con capacidad de procrear

##### Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear que los estudios con animales han mostrado que el ruxolitinib es perjudicial para el feto. Las mujeres con capacidad de procrear 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 fecundidad o la función reproductora de las ratas machos o hembras. En un estudio pre- y posnatal en ratas, tampoco se observó un menoscabo de la fecundidad en las crías de la primera generación.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

No se conoce ningún antídoto contra las sobredosis de 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 mielodepresión (p. ej., leucopenia, anemia y trombocitopenia). Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado.

No cabe esperar que la hemodiálisis fomente la eliminación del Jakavi.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XE18

Grupo farmacoterapéutico: L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01X-Otros agentes antineoplásicos, L01XE-Inhibidores directos de la protein-quinasa

##### Modo de acción

El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las cinasas JAK1 y JAK2 pertenecientes a la familia Jano (JAK) (valores de  $CI_{50}$  de 3,3 y 2,8 nM para las enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Dichas cinasas median la transducción de señales iniciada por varias citocinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. La transducción de señales mediada por las JAK implica la incorporación de los STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a los receptores de las citocinas, así como la activación y el traslado posterior de los STAT al núcleo celular, donde modulan la expresión génica. La desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas y a una mayor proliferación y supervivencia de células malignas.

Se sabe que la mielofibrosis y la policitemia vera son neoplasias mieloproliferativas asociadas a una desregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Los fundamentos de la desregulación son, entre otros, las concentraciones elevadas de citocinas circulantes, que activan la vía JAK-STAT, las mutaciones de ganancia

funcional, como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos de regulación negativa. Los pacientes con mielofibrosis presentan una desregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, con independencia del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F. Más del 95% de los pacientes con policitemia vera tienen mutaciones activadoras en el gen JAK2 (V617F o en el exón 12).

El ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación de células en modelos celulares, dependientes de citocinas, de neoplasias malignas hematológicas, así como la proliferación de células Ba/F3 a las que se vuelve independientes de citocinas a través de la expresión de la proteína mutada JAK2V617F, con una  $CI_{50}$  de entre 80 y 320 nM. En un modelo murino de neoplasia mieloproliferativa portadora de la mutación JAK2V617F, la administración oral de ruxolitinib previno la esplenomegalia, disminuyó preferentemente el número de células portadoras de la mutación JAK2V617F en el bazo, redujo el número de citocinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-6) y aumentó significativamente la supervivencia en el ratón en dosis que no causaron efectos mielodepresores.

#### Farmacodinámica

El ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citocinas, en la sangre de sujetos sanos y de pacientes con mielofibrosis o policitemia vera. Produce una inhibición máxima de la fosforilación de STAT3 2 horas después de la administración, que revierte casi por completo al estado inicial al cabo de 8 horas tanto en los sujetos sanos como en los pacientes con mielofibrosis, lo cual indica que no se produce una acumulación del compuesto original ni de los metabolitos activos.

Las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios, como el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la PCR (proteína C-reactiva), que se asocian a síntomas generales en los sujetos con mielofibrosis disminuyen después del tratamiento con ruxolitinib. Los pacientes con mielofibrosis no se vuelven resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con ruxolitinib con el paso del tiempo. En los pacientes con policitemia vera las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios también disminuyen después del tratamiento con ruxolitinib.

En un estudio minucioso del QT en sujetos sanos, no se hallaron indicios de que el ruxolitinib administrado en dosis únicas de hasta 200 mg (dosis supratrapéutica) prolongase el QT/QTc, lo cual indica que el fármaco no afecta la repolarización cardíaca.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Absorción

El ruxolitinib es una molécula extremadamente permeable, muy soluble y de rápida disolución que pertenece a la Clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. En los estudios clínicos se absorbió con rapidez después de la administración oral y alcanzó su concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aproximadamente 1 hora después de la administración. Un estudio del balance de masas en seres humanos indicó que la absorción oral de ruxolitinib es del 95% o mayor. La  $C_{m\acute{a}x}$  media y la exposición total (AUC) media del ruxolitinib aumentaron de forma proporcional a la dosis cuando se administraron dosis únicas de entre 5 y 200 mg. No se observaron alteraciones clínicamente significativas en la farmacocinética del ruxolitinib cuando el medicamento se administró con una comida rica en grasas. La  $C_{m\acute{a}x}$  media disminuyó moderadamente (un 24%), pero el AUC media permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) cuando el medicamento se administró con una comida rica en grasas.

##### Distribución

El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio es de 72 litros en pacientes con mielofibrosis, con una variabilidad interindividual del 29,4%, y de 75 litros en los pacientes con policitemia vera, con una variabilidad interindividual asociada del 22,6%. El ruxolitinib,

en concentraciones de interés clínico, se fija a proteínas plasmáticas en un 97% *in vitro*, principalmente a la albúmina. Un estudio de distribución cuantitativa por autorradiografía del cuerpo entero en ratas reveló que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

#### Biotransformación y metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que las principales enzimas responsables del metabolismo del ruxolitinib son la CYP3A4 y la CYP2C9. El compuesto original es la forma predominante en el ser humano y representa cerca del 60% del material relacionado con el fármaco en la circulación. Se han identificado dos metabolitos principales y activos en el plasma de los sujetos sanos, que constituyen el 25% y el 11% del AUC del compuesto original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica del compuesto original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos en conjunto contribuyen al 18% de la farmacodinámica general del ruxolitinib. Los estudios *in vitro* indican que el ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es un inductor potente de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

#### Eliminación

Tras la administración de una sola dosis oral de [<sup>14</sup>C]-ruxolitinib a sujetos adultos sanos, el fármaco se eliminó principalmente en forma de metabolitos, detectándose un 74% de radioactividad en la orina y un 22% en las heces. El fármaco inalterado representaba menos del 1% de la radioactividad total eliminada. La vida media de eliminación media del ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente.

#### Linealidad/no linealidad

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

#### Poblaciones especiales

##### Efectos de la edad, el sexo biológico o la raza

Los estudios en sujetos sanos no han revelado diferencias importantes en la farmacocinética del ruxolitinib entre personas de sexo o raza distintos. Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con mielofibrosis no reveló ninguna relación clara entre la depuración del fármaco administrado por vía oral y la edad o raza de los pacientes. La depuración fue de 17,7 l/h en las mujeres y de 22,1 l/h en los varones, con una variabilidad interindividual del 39% en los pacientes con mielofibrosis. La depuración fue de 12,7 l/h en los pacientes con policitemia vera, con una variabilidad interindividual del 42%, y no se apreció una relación clara entre la depuración oral y el sexo, la edad o la raza de la persona en esta población de pacientes.

##### Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la efectividad de Jakavi en los pacientes pediátricos.

##### Disfunción renal

Después de la administración de una sola dosis de 25 mg de ruxolitinib, los sujetos con diversos grados de disfunción renal y los sujetos con función renal normal presentaban una farmacocinética similar. No obstante, las AUC plasmáticas de los metabolitos del ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la severidad de la disfunción renal, de forma más pronunciada en los sujetos con insuficiencia renal terminal que necesitaban hemodiálisis. El ruxolitinib no se elimina por diálisis. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina menor que 30 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal terminal se recomienda modificar el esquema posológico (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

##### Disfunción hepática

La farmacocinética y la farmacodinámica del ruxolitinib se evaluaron en sujetos con diversos grados de disfunción hepática que habían recibido una sola dosis de 25 mg de ruxolitinib. El AUC media del ruxolitinib en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa era un 87%, un 28% o un 65% mayor, respectivamente, que la de los pacientes con función hepática normal y, a juzgar por las puntuaciones de Child-Pugh, no parecía guardar una relación clara con el grado de disfunción hepática. La vida media de eliminación terminal en los pacientes con disfunción hepática era más larga que la de los sujetos sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Mielofibrosis

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con mielofibrosis (primaria, secundaria a policitemia vera o secundaria a trombocitemia idiopática). En ambos estudios, los pacientes presentaban esplenomegalia palpable de al menos 5 cm por debajo del reborde costal y una categoría 2 de riesgo intermedio (2 factores pronósticos) o de riesgo elevado (3 o más factores pronósticos), según los Criterios Consensuados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). Los factores pronósticos que comprendían dichos criterios eran: edad >65 años, presencia de síntomas generales

(disminución del peso, fiebre, sudores nocturnos), anemia (hemoglobina <10 g/dl), leucocitosis (antecedentes de cifras leucocíticas >25 × 10<sup>9</sup>/l) y blastos circulantes ≥1%. La dosis inicial de Jakavi se basó en la cifra de plaquetas. Los pacientes con cifras trombocíticas de entre 100 000 y 200 000/mm<sup>3</sup> recibieron inicialmente 15 mg de Jakavi dos veces al día, y los que tenían cifras trombocíticas >200 000/mm<sup>3</sup> recibieron inicialmente 20 mg de Jakavi dos veces al día. Las dosis se individualizaron según la tolerabilidad y la eficacia: se administraron dosis máximas de 20 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 100 000 a ≤125 000/mm<sup>3</sup>, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 75 000 a ≤100 000/mm<sup>3</sup>, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con cifras trombocíticas de 50 000 a ≤75 000/mm<sup>3</sup>.

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

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

COMFORT-II fue un estudio sin enmascaramiento, aleatorizado, efectuado en 219 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de Jakavi o del mejor tratamiento disponible (en proporción 2:1). El mejor tratamiento disponible fue elegido por el investigador según la situación individual de cada paciente. En el grupo del mejor tratamiento disponible, el 47% de los pacientes recibieron hidoxicarbamida y el 16% de los pacientes, glucocorticoides.

El criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes que a la semana 48 presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC.

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

En el estudio COMFORT-I, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 68 años, el 61% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 54%, de sexo masculino. La mitad de los pacientes (50%) padecían mielofibrosis primaria, el 31% sufrían de mielofibrosis secundaria a policitemia y el 18% padecían mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. El 21% de los pacientes recibieron transfusiones de eritrocitos durante el período de 8 semanas de inclusión en el estudio. La cifra mediana de plaquetas fue de 251 000/mm<sup>3</sup>. El 76% de los pacientes eran portadores de la mutación que codificaba la sustitución V617F en la proteína JAK. Los bazos de los pacientes tenían una longitud mediana palpable de 16 cm. Al inicio del estudio, el 37,4% de los pacientes del grupo de Jakavi sufrían de anemia de grado 1; el 31,6%, de grado 2, y el 4,5%, de grado 3, mientras que en el grupo del placebo el 35,8% padecían de anemia de grado 1; el 35,1%, de grado 2; el 4,6%, de grado 3, y el 0,7%, de grado 4. Se detectó trombocitopenia de grado 1 en el 12,9% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 13,2% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio COMFORT-II, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 66 años, el 52% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 57%, de sexo masculino. El 53% de los sujetos padecían mielofibrosis primaria, el 31% sufrían de mielofibrosis secundaria a policitemia vera y el 16% padecían mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática. El 19% de los pacientes fueron considerados «dependientes de transfusiones» al inicio. Los bazos de los pacientes tenían una longitud mediana palpable de 15 cm.

Al inicio del estudio, el 34,2% de los pacientes del grupo de Jakavi sufrían de anemia de grado 1; el 28,8%, de grado 2, y el 7,5%, de grado 3, mientras que en el grupo del MTD el 37% padecieron de anemia de grado 1; el 27,4%, de grado 2; el 13,7%, de grado 3, y el 1,4%, de grado 4. Se detectó trombocitopenia de grado 1 en el 8,2% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 9,6% de los pacientes del grupo del MTD. Los análisis del criterio principal de eficacia de los estudios COMFORT-I y COMFORT-II se presentan en la Tabla 2. En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio en comparación con el placebo (COMFORT-I) o con el mejor tratamiento disponible (COMFORT-II).

**Tabla 2 Porcentaje de pacientes que presentaban una reducción  $\geq 35\%$  en el volumen del bazo a la semana 24 (COMFORT-I) o 48 (COMFORT-II) con respecto al inicio (análisis por IDT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N = 155)	Placebo (N = 153)	Jakavi (N = 144)	Mejor tratamiento disponible (N = 72)
Tiempo	Sem ana 24		Sem ana 48	

Número (%) de sujetos con reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalo de confianza del 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Valor de $p$	<0,0001		<0,0001	

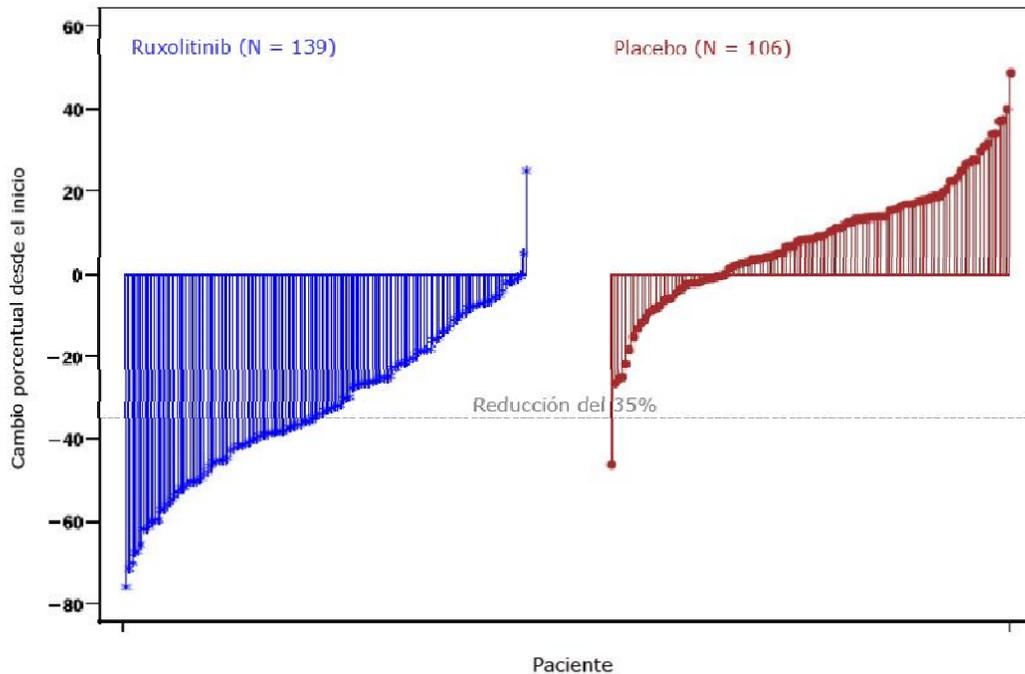
En el estudio COMFORT-I, el 41,9% de los pacientes del grupo de Jakavi presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 24 con respecto al inicio, frente al 0,7% de los pacientes del grupo del placebo. Una proporción similar de pacientes del grupo de Jakavi presentaban una reducción  $\geq 50\%$  en la longitud del bazo palpable.

En el estudio COMFORT-II, el 28,5% de los pacientes del grupo de Jakavi presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 48 con respecto al inicio, frente a ninguno de los pacientes (0%) del grupo que recibió el mejor tratamiento disponible. Uno de los criterios secundarios fue la proporción de pacientes que presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 24 (con respecto al inicio). La proporción de pacientes del grupo de Jakavi que presentaron dicha reducción (31,9%, 46 pacientes) fue significativamente mayor que la de pacientes del grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (0%) (valor de  $p < 0,0001$ ).

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

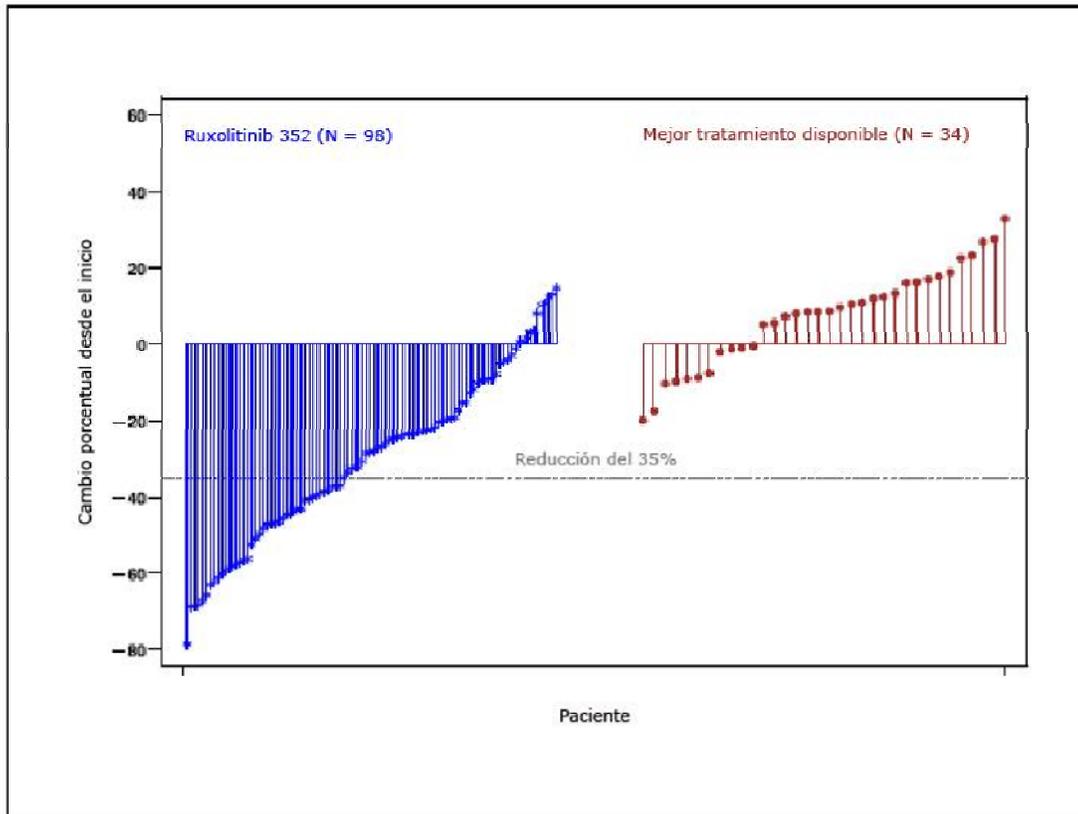
La Figura 1 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 en el estudio COMFORT-I. De los 139 pacientes del grupo de Jakavi en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos, excepto dos, presentaron algún grado de reducción del volumen del bazo a la semana 24, siendo la reducción mediana del 33%. En los 106 pacientes del grupo del placebo en los que se había evaluado el volumen del bazo al inicio y a la semana 24 hubo un aumento mediano del 8,5%.

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



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

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



La Tabla 3 muestra la probabilidad de duración desde la primera reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo hasta un aumento del 25% con respecto al nadir y una pérdida de respuesta en los estudios COMFORT-I y COMFORT-II.

**Tabla 3 Análisis de Kaplan-Meier de la duración desde la primera reducción  $\geq 35\%$  del volumen del bazo hasta un aumento del 25% con respecto al nadir y una pérdida de respuesta en los pacientes del grupo de Jakavi (estudios COMFORT-I y COMFORT-II)**

Estadístico	Jakavi (COMFORT-I)	Jakavi (COMFORT-II)
Probabilidad de más de 12 semanas de duración (IC del 95%)	0,98 (0,89; 1,00)	0,92 (0,82; 0,97)
Probabilidad de más de 24 semanas de duración (IC del 95%)	0,89 (0,75; 0,95)	0,87 (0,76; 0,93)
Probabilidad de más de 36 semanas de duración (IC del 95%)	0,71 (0,41; 0,88)	0,77 (0,63; 0,87)

Probabilidad de más de 48 semanas de duración (IC del 95%)	No procede	0,52 (0,18; 0,78)
--	------------	-------------------

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

Jakavi mejora los síntomas relacionados con la mielofibrosis y la calidad de vida de los pacientes con mielofibrosis (primaria o secundaria a policitemia vera o a trombocitemia idiopática). En el estudio COMFORT-I, los síntomas de mielofibrosis se registraron usando el diario MF-SAF v2.0 modificado como instrumento electrónico, que los pacientes completaban todos los días. El cambio con respecto al inicio de la puntuación total a la semana 24 fue uno de los criterios secundarios de este estudio. Una proporción significativamente mayor de sujetos del grupo de Jakavi presentaban una mejora  $\geq 50\%$ , con respecto al inicio, de la puntuación total de síntomas a la semana 24 en comparación con el grupo del placebo (45,9% y 5,3%, respectivamente,  $p < 0,0001$  usando la prueba de la ji al cuadrado).

En ambos estudios, COMFORT-I y COMFORT-II, se registró una mejora de la calidad de vida general mediante el cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer). En el estudio COMFORT-I, Jakavi se comparó con el placebo al cabo de 24 semanas, y en el estudio COMFORT-II, Jakavi se comparó con el mejor tratamiento disponible al cabo de 48 semanas. Al inicio de ambos estudios, las puntuaciones de las subescalas individuales del QLQ-C30 eran similares en los grupos de Jakavi y de comparación. A la semana 24 del estudio COMFORT-I, según el QLQ-C30 de la EORTC, el grupo de Jakavi presentó una mejora significativa de la calidad de vida o del estado de salud general en comparación con el grupo del placebo (cambio medio de +12,3 y -3,4 en los grupos de Jakavi y del placebo, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). A las semanas 24 y 48, el grupo de Jakavi del estudio COMFORT-II evidenció una tendencia hacia una mejora de la calidad de vida o del estado de salud general en comparación con el mejor tratamiento disponible —criterio exploratorio—, lo cual concuerda con los resultados del estudio COMFORT-I.

En el estudio COMFORT-I, tras un seguimiento mediano de 34,3 meses, la tasa de mortalidad fue del 27,1% (42 de 155 pacientes) en el grupo del ruxolitinib y del 35,1% (54 de 154) en el del placebo. Hubo un 31,3% de reducción del riesgo de muerte en el grupo del ruxolitinib en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,687; IC del 95%: 0,4591,029;  $p = 0,0668$ ). En el análisis final, tras una mediana de seguimiento de 61,7 meses, la reducción del riesgo de muerte se mantuvo en el 30,7% (HR = 0,693; IC del 95%: 0,503-0,956,  $p = 0,025$ ).

En el estudio COMFORT-II, tras un seguimiento mediano de 34,7 meses, la tasa de mortalidad fue del 19,9% (29 de 146 pacientes) en el grupo del ruxolitinib y del 30,1% (22 de 73) en el del mejor tratamiento disponible (MTD). Hubo un 52% de reducción del riesgo de muerte en el grupo del ruxolitinib en comparación con el MTD (HR = 0,48; IC del 95%: 0,28-0,85;  $p = 0,009$ ). En el análisis final, tras una mediana de seguimiento de 55,9 meses, la reducción del riesgo de muerte fue acorde al estudio COMFORT I (HR = 0,67; IC del 95%: 0,44-1,02;  $p = 0,062$ ).

Policitemia vera

Se llevó a cabo un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE) en 222 pacientes con policitemia vera que eran resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida. Ciento diez (110) pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo del ruxolitinib y 112, al grupo del MTD. La dosis inicial de Jakavi fue de 10 mg dos veces al día. En ciertos pacientes la dosis se ajustó según la tolerabilidad y la eficacia del medicamento administrándose como máximo 25 mg dos veces al día. El MTD, que el investigador eligió en función del cuadro del paciente, incluía hidroxycarbamida (59,5%), interferón o interferón pegilado (11,7%), anagrelida (7,2%), pipobromán (1,8) y observación (15,3%).

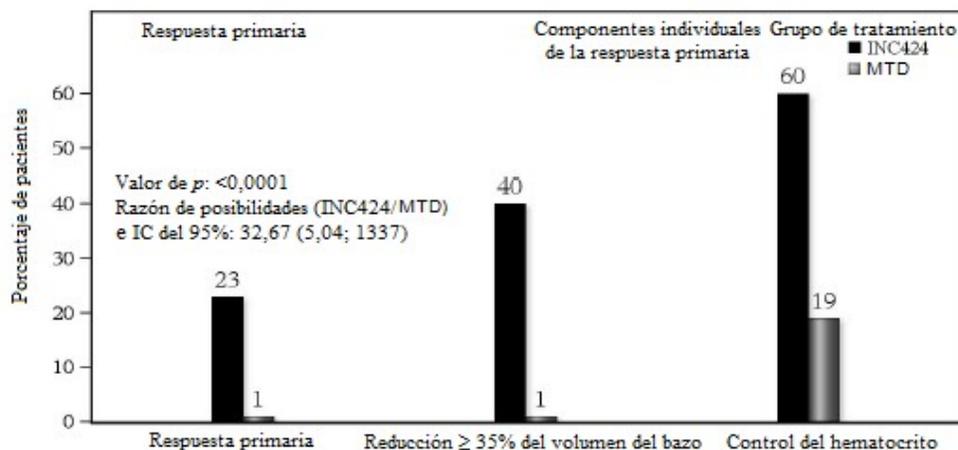
Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre ambos grupos terapéuticos. La edad mediana era de 60 años (intervalo de valores: 33 a 90 años). Los pacientes del grupo del ruxolitinib tenían diagnóstico de policitemia vera desde hacía 8,2 años (mediana de valores) y habían recibido un tratamiento previo con hidroxycarbamida durante una mediana de 3 años aproximadamente. La mayoría de los pacientes (>80%) habían tenido por lo menos dos flebotomías en las 24 semanas previas a la selección.

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

El estudio cumplió su objetivo principal y una proporción mayor de pacientes del grupo de Jakavi satisficieron el criterio principal compuesto, así como cada uno de sus componentes. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi (el 23%) que del grupo del MTD (el 0,9%) lograron una respuesta primaria ( $p < 0,0001$ ). Se logró el control del hematocrito en el 60% de los pacientes del grupo de Jakavi y en solo el 18,75% de los pacientes que tomaron el MTD, y se consiguió una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo en el 40% de los pacientes que tomaron Jakavi y en solo el 0,9% de los pacientes del grupo del MTD (Figura 3).

También se satisficieron los dos criterios secundarios clave: la proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa fue del 23,6% con Jakavi y del 8,0% con el MTD ( $p = 0,0013$ ), y la proporción de pacientes que lograron una respuesta primaria duradera a la semana 48 fue del 20% con Jakavi y del 0,9% con el MTD ( $p < 0,0001$ ).

### **Figura 3 Pacientes que satisficieron el criterio principal y los componentes del criterio principal a la semana 32**



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

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

Se hicieron análisis adicionales del estudio RESPONSE para evaluar la durabilidad de la respuesta a la semana 80 solo en el grupo de Jakavi. En este grupo, el 83% de los pacientes estaban todavía en tratamiento a la semana 80 (momento del cierre de los datos). De los pacientes que lograron una respuesta primaria a la semana 32, el 80% seguían presentando la misma respuesta por lo menos 48 semanas después de la respuesta inicial. De los pacientes que habían satisfecho cada uno de los componentes del criterio de valoración principal, todos seguían presentando una respuesta en el bazo, y la probabilidad de mantenimiento del control del hematocrito por lo menos 80 semanas después de la respuesta inicial era del 89%. El 69% de los pacientes que lograron una remisión hematológica completa a la semana 32 mantuvieron esta respuesta durante al menos 48 semanas.

Se llevó a cabo un segundo estudio de fase IIIb, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE-2) en 149 pacientes con policitemia vera que eran resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida sin esplenomegalias palpables. Un total de 74 y 75 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo del ruxolitinib y del MTD, respectivamente. La dosis inicial y los ajustes posológicos de Jakavi y del MTD elegido por el investigador fueron similares a los del estudio RESPONSE. Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables en ambos grupos terapéuticos y similares a la población de pacientes del estudio RESPONSE. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que lograban un control del hematocrito (ausencia de necesidad de flebotomía) a la semana 28. El criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa a la semana 28.

RESPONSE-2 cumplió su objetivo principal, puesto que una proporción mayor de pacientes del grupo de Jakavi (62,2%) satisficieron el criterio principal de valoración en comparación con el grupo del MTD (18,7%) ( $p < 0,0001$ ). También se satisfizo el criterio secundario de valoración clave ya que un porcentaje significativamente mayor de pacientes lograron una remisión hematológica completa en el grupo de Jakavi (23,0%) en comparación con el grupo del MTD (5,3%;  $p = 0,0019$ ). A la semana 28, la proporción de pacientes que lograron una reducción  $\geq 50\%$  de la carga sintomática (según el TSS del NMP-SAF) fue del 45,3% en el grupo de Jakavi y del 22,7% en el grupo del MTD.

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

El ruxolitinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y carcinogenia. Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en los estudios de administración repetida fueron la médula ósea, la sangre periférica y los órganos linfoides. En los perros se apreciaron infecciones, que por lo general estaban relacionadas con la inmunodepresión. En un estudio de telemetría en perros se notaron 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 respiratorio por minuto. Los límites (basados en la  $C_{m\acute{a}x}$  del fármaco no unido a proteínas) con el nivel en el que no se observaron efectos adversos en los estudios de perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la máxima dosis humana recomendada de 25 mg dos veces al día. Una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib dio resultados negativos.

La administración de ruxolitinib a crías de rata tuvo efectos sobre los parámetros óseos y del crecimiento. Se administró ruxolitinib diariamente por sonda oral en dosis de entre 1,5 y 75 mg/kg/d desde el día 7 (equivalente a un recién nacido humano) hasta el día 63 posparto (pp); 15 mg/kg/d desde el día 14 (equivalente a un niño de 1 año) hasta el día 63 pp; y 5, 15 y 60 mg/kg/d desde el día 21 (equivalente a un niño de 2-3 años) hasta el día 63 pp. Las dosis de  $\geq 30$  mg/kg/d (1200 ng·h/ml basadas en el AUC del fármaco libre) provocaron fracturas y la finalización anticipada del tratamiento asignado a los grupos cuando el tratamiento se inició el día 7 pp. Se observó una reducción del crecimiento óseo con las dosis de  $\geq 5$  mg/kg/d ( $\geq 150$  ng·h/ml basadas en el AUC del fármaco libre) cuando el tratamiento se inició el día 7 pp y con las dosis  $\geq 15$  mg/kg/d ( $\geq 150$  ng·h/ml basadas en el AUC del fármaco libre) cuando el tratamiento se inició el día 14 o 21 pp. Según el AUC del fármaco libre, las fracturas y la reducción del crecimiento óseo ocurrieron con cifras de exposición que eran 13 y 1,5 veces mayores que la exposición observada en pacientes adultos tratados con la dosis máxima recomendada de 25 mg dos veces al día, respectivamente. Por lo general, cuanto más temprano se iniciaba la administración en el período posnatal, más severos eran los efectos. Aparte de los efectos sobre el desarrollo óseo, el perfil toxicológico en crías de rata fue semejante al observado en ratas adultas.

Los datos de toxicidad para la función reproductora se indican en el apartado Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear. Tampoco fue cancerígeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2 ni en un estudio de 2 años en ratas.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de octubre de 2021.

