

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	JAKAVI® 20 mg (Ruxolitinib)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 4 blísteres de PVC/PCTFE/AL con 14 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.
Fabricante, país:	NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-16-057-L01
Fecha de Inscripción:	8 de abril de 2016.
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Ruxolitinib (eq. a 26,40 mg de fosfato de ruxolitinib)	20,0 mg
Lactosa monohidratada	285,80 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Mielofibrosis (MF)

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 (PV)

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

Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, que tengan al menos 12 años de edad y presenten una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otras terapias sistémicas.

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 MF que presentan unas cifras reducidas de plaquetas ($<200\ 000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante el tratamiento.

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 es preciso considerar 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, 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. 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 (ALT) y la aspartato-aminotransferasa (AST), en pacientes con infección crónica por el VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por el VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo con 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 comunicado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Jakavi. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de los pacientes con MF y PV habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxicarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con Jakavi. 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 IRT en diálisis, la dosis inicial debe basarse en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para los pacientes con PV y EICH es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores en pacientes con MF, PV o EICH 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 MF o PV que presenten disfunción hepática. Otras modificaciones de la dosis deberán basarse en la seguridad y eficacia del fármaco. En pacientes con EICH que presenten insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis inicial (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con MF o PV o con inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, se ha de reducir la dosis aproximadamente en 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 MF tras la retirada del tratamiento con Jakavi. Se han observado casos de pacientes que presentaron eventos adversos severos tras la retirada del tratamiento con Jakavi, en especial en presencia de enfermedades agudas

intercurrentes. No se ha determinado si la retirada abrupta de Jakavi contribuyó a la aparición de estos eventos. Salvo que sea necesaria la retirada abrupta del tratamiento, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Jakavi.

Efectos indeseables:

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 anemia (83,8%) y trombocitopenia (80,5%).

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 (83,8%), trombocitopenia (80,5%) y neutropenia (20,8 %).

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

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron equimosis (33,3%), mareos

(21,9%) e infecciones del tracto urinario (21,4%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (40,7%) y de la AST (31,5%) y la hipertrigliceridemia (25,2%). No obstante, no se observaron eventos de hipertrigliceridemia de grado 3 o 4 según los CTCAE, elevaciones de la AST ni elevaciones de la ALT de grado 4.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 30,0% de los pacientes tratados con Jakavi.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi en los pacientes con PV se evaluó 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 a 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 la anemia (61,8%), la trombocitopenia (25,0%) y la neutropenia (5,3%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 2,9% y 2,6% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron ganancia de peso (20,3%), mareos (19,4%) y cefalea (17,9%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron las elevaciones de la ALT (45,3%) y de la AST (42,6%) e hipercolesterolemia (34,7%). La mayoría fueron de grado 1 o 2, con un evento de «elevación de la AST» de grado 4 según los CTCAE.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 19,4% de los pacientes tratados con Jakavi.

EICH aguda

La seguridad de Jakavi en los pacientes con EICH aguda se evaluó en el estudio de fase III REACH2, que incluye datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 152) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 49). La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 8,9 semanas (intervalo de 0,3 a 66,1 semanas).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en general fueron trombocitopenia (85,2%), anemia (75,0%) y neutropenia (65,1%).

Las anomalías analíticas hematológicas identificadas como reacciones adversas fueron trombocitopenia (85,2%), anemia (75,0%) y neutropenia (65,1%). Se notificó anemia de grado 3 en el 47,7% de los pacientes (el grado 4 no se contempla en la versión 4.03 de los CTCAE). Se notificó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 31,3% y 47,7% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron infección por citomegalovirus

(CMV) (32,3%), sepsis (25,4%) e infecciones del tracto urinario (17,9%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (54,9%) y de la AST (52,3%) y la hipercolesterolemia (49,2%). La mayoría fueron de grado 1 y 2.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 29,4% de los pacientes tratados con Jakavi.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre MF y PV se enumeran en la Tabla 4. Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre EICH aguda y crónica se enumeran en la Tabla 5. Todas las reacciones adversas se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).

En el programa de estudios clínicos, la severidad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los CTCAE, que definen los grados de severidad (grado 1 = leve,

grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante, grado 5 = muerte).

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en los estudios de fase III sobre MF y PV

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT II	Categoría de frecuencia en pacientes con s de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zóster	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia¹		
E ¹ , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 a 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia¹		
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 a 25 000/mm ³)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia¹		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<1000 a 500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia²		
	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia¹		
	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia¹		
	Muy frecuente	Muy frecuente
Ganancia de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente

Flatulencia	Frecuente	Frecuente
-------------	-----------	-----------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Cardenales (moretones)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada ¹		
CTCAE, grado 3 (>5 × a 20 × LSN)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
AST elevada ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
¹ La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio.		
² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10 ⁹ /l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10 ⁹ /l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con MF 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 MF, la puntuación total de síntomas de MF volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

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

RA	aguda (REACH2) (N = 201)			crónica (REACH3) (N = 201)		
	Categoría	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)

Infecciones e infestaciones

Infecciones por CMV	Muy frecuente	32,3	10,9/0,5	—	—	—/—
Sepsis	Muy frecuente	25,4	4,0/17,9 ⁴	—	—	—/—
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	17,9	6,0/0,5	Frecuente	9,3	1,3/0
Infecciones por virus	—	—	—/—	Frecuente	4,9	0,4/0

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia ¹	Muy frecuente	85,2	31,3/47,7	Muy frecuente	34,4	5,9/10,7
Anemia ¹	Muy frecuente	75,0	47,7/N/A	Muy frecuente	68,6	14,8/N/A
Neutropenia ¹	Muy frecuente	65,1	17,9/20,6	Muy frecuente	36,2	9,5/6,7
	Muy frecuente	32,8	N/A	-	-	-/-

	aguda (REACH2) (N = 201)			crónica (REACH3) (N = 201)		
RA	Categoría	Todos los grados (%)	CTCAE, 3 grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, 3 grado 3/4 (%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipercolesterolemia ¹	Muy frecuente	49,2	3,3/5,9	Muy frecuente	52,3	5,5/0,5
Ganancia de peso	-	-	-	Frecuente	3,5	0/0

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea	Frecuente	8,5	0,5/0	Muy frecuente	10,2	1,3/0
---------	-----------	-----	-------	---------------	------	-------

Trastornos vasculares

Hipertensión	Muy frecuente	13,4	5,5/0	Muy frecuente	15,0	5,3/0
--------------	---------------	------	-------	---------------	------	-------

Trastornos gastrointestinales

Lipasa elevada ¹	-	-	-	Muy frecuente	35,9	9,5/0,4
Amilasa elevada ¹	-	-	-	Muy frecuente	32,4	4,2/2,7
Náuseas	Muy frecuente	16,4	0,5/0	-	-	-/-
Estreñimiento	-	-	-	Frecuente	6,6	0/0

Trastornos hepatobiliares

ALT elevada ¹	Muy frecuente	54,9	17,6/1,5	Muy frecuente	43,1	4,7/0,9
AST elevada ¹	Muy frecuente	52,3	7,8/0	Muy frecuente	52,2	3,1/0,9

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

CPK en sangre elevada ¹	-	-	-	Muy frecuente	31,1	1,0/1,4
------------------------------------	---	---	---	---------------	------	---------

Trastornos renales y urinarios

Creatinina en sangre elevada ¹	-	-	-	Muy frecuente	38,4	1,3/0
---	---	---	---	---------------	------	-------

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

² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10⁹/l y una cifra de neutrófilos

<1,5 × 10⁹/l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. No se han definido grados según los CTCAE.

³ CTCAE, versión 4.03.

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

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

La tuberculosis como reacción adversa se ha comunicado durante la comercialización de Jakavi en pacientes con PV a través de notificaciones espontáneas de casos y en artículos publicados.

Puesto que las comunicaciones espontáneas de casos provienen de una población de tamaño incierto, no es posible calcular de forma fiable la frecuencia que, por consiguiente, se considera «desconocida».

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre 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 de equilibrio de unos 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).

En los estudios de fase III sobre EICH aguda y crónica, se notificó anemia de grado 3 según los CTCAE en el 47,7% y el 14,8% de los pacientes, respectivamente.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre MF, 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 $50\ 000/\text{mm}^3$ 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 $100\ 000/\text{mm}^3$ y $200\ 000/\text{mm}^3$ antes de instaurar Jakavi presentaron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas $>200\ 000/\text{mm}^3$ (64,2% frente a 35,4%).

En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 según los CTCAE en el 31,3% y el 47,7% de los pacientes, respectivamente. En los estudios de fase III sobre EICH crónica, la frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 según los CTCAE fue más baja (5,9% y 10,7%) que en la EICH aguda.

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 de los estudios clínicos de fase III sobre MF, 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 de fase III sobre EICH aguda, se observó neutropenia de grado 3 y 4 según los CTCAE en el 17,9% y el 20,6% de los pacientes, respectivamente. En los estudios de fase III sobre EICH crónica, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 según los CTCAE fue más baja (9,5% y 6,7%) que en la EICH aguda.

Infecciones

En el período aleatorizado de los dos estudios clínicos de fase III sobre MF, el 1,0% de los pacientes padecieron infecciones del tracto urinario de grado 3 o 4. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en un paciente. La tasa de herpes zóster fue del 4,0%. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 21,4% y en el 19,7% de los pacientes, respectivamente.

Durante el período aleatorizado de los dos estudios de fase III sobre PV, se observó un caso (0,5%) de infección del tracto urinario de grado 3/4. La tasa de herpes zóster fue del 4,3%, incluido un caso notificado de neuralgia postherpética de grado 3 y 4. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del

tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 11,8% y en el 14,7% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se notificaron infecciones por CMV de grado 3 y 4 en el 10,9% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. La infección por CMV con afectación orgánica se observó en muy pocos pacientes; se notificaron casos de colitis por CMV, enteritis por CMV e infección gastrointestinal por CMV de cualquier grado en cuatro, dos y un pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de sepsis, incluido el choque séptico de cualquier grado, en el 25,4% de los pacientes.

En los estudios de fase III sobre EICH crónica, se notificaron infecciones del tracto urinario e infecciones por virus BK de grado 3 en el 1,3% y el 0,4% de los pacientes, respectivamente.

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 haya n 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 (MF) se basa en las cifras de plaquetas (véase la Tabla 1):

Tabla 1 Dosis iniciales en la mielofibrosis

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

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

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis en función de la eficacia y la seguridad.

Mielofibrosis y policitemia vera

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.

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

En la 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 de la mielofibrosis tal como se describe en la Tabla 2, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 2 Recomendaciones posológicas para la trombocitopenia en la mielofibrosis

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

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

Enfermedad del injerto contra el huésped

En los pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento después de recurrir a las medidas habituales de apoyo, como factores de crecimiento, fármacos antiinfecciosos y transfusiones. Se recomienda realizar reducciones de un nivel de dosis (de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día

o de 5 mg dos veces al día a 5 mg una vez al día). En los pacientes que sean incapaces de tolerar Jakavi en dosis de 5 mg una vez al día, se debe interrumpir el tratamiento. En la Tabla 3 se recogen las recomendaciones posológicas detalladas.

Tabla 1 Recomendaciones posológicas en pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Cifra de plaquetas <20 000 /mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis. Si la cifra de plaquetas es ≥20 000/mm ³ en un plazo de 7 días, la dosis puede aumentarse hasta el nivel de
Cifra de plaquetas <15 000 /mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la cifra de plaquetas sea ≥20 000/mm ³ ; posteriormente,
Cifra absoluta de neutrófilos <500/mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis.
Cifra absoluta de neutrófilos <500/mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la CAN sea >500/mm ³ ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del
Elevación de la bilirrubina total sin EICH hepática	Entre 3,0 y 5,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo Entre >5,0 y 10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta 14 días, hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN. Si la bilirrubina total es ≤3,0 veces el LSN, se puede reanudar la administración con la dosis actual. Si no se alcanza
Elevación de la bilirrubina total con	>10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el >3,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta

Instrucciones de administración

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

El tratamiento de la MF y la PV puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

En la EICH, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Jakavi en pacientes que presenten una respuesta después de haber suspendido los

corticoesteroides. Se recomienda reducir la dosis de Jakavi en un 50% cada dos meses. Si los signos o síntomas de EICH reaparecen durante o después de la reducción gradual de la dosis de Jakavi, debe plantearse un nuevo aumento escalonado de la dosis.

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 en pacientes con MF o PV o con inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej., fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, 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 las cifras de plaquetas en los pacientes con MF— debe reducirse aproximadamente en un 50%. En los pacientes con PV o EICH 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 (IRT) en diálisis.

Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con MF en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según las cifras 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 PV o EICH más IRT 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 MF y disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en las cifras de plaquetas, debe reducirse aproximadamente en un 50%. La dosis inicial recomendada en pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. 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.

En los pacientes con EICH que presenten cualquier tipo de disfunción hepática, incluida la EICH hepática, no se recomienda modificar la dosis inicial (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

En pacientes con afectación hepática por EICH que presenten un aumento de la bilirrubina total >3 veces el LSN, se debe vigilar el hemograma con más frecuencia para detectar posibles toxicidades y se podrá evaluar reducir la dosis en un nivel de dosis.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi en los pacientes pediátricos con MF o PV.

La seguridad y eficacia de Jakavi en pacientes pediátricos (a partir de 12 años) con EICH está avalada por los datos de los estudios aleatorizados de fase III REACH2 y REACH3. La dosis de Jakavi en pacientes pediátricos mayores de 12 años con EICH es la misma que la utilizada en adultos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Jakavi en pacientes menores de 12 años.

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 del 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, la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%, excepto en pacientes con EICH. No se ha observado que el efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con EICH tenga repercusiones en ningún parámetro del modelo farmacocinético poblacional.

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 del 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 simultánea 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 del 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

o

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

s

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 aproximadamente 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 pre- 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 (equivalente a 0,3 veces la exposición clínica que se alcanza con la dosis máxima recomendada de 25 mg dos veces al día) no se observaron anomalías relacionadas con el fármaco en los índices de fecundidad, la supervivencia materna y embriofetal, ni tampoco en el crecimiento o los 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.

Dato

s

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 macho o hembra. 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. Dosis mayores que las dosis repetidas recomendadas se asocian a una mayor mielodepresión, con inclusión de leucopenia, anemia y trombocitopenia. Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado.

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XE18

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos 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 CI50 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 transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) 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 MF y la PV 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 MF 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 PV 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 CI50 de entre 80 y 320 nM. En un modelo murino de neoplasia mieloproliferativa portadora de la mutación JAK2V617F, la administración oral de ruxolitinib previno la esplenomegalia, disminuyó preferentemente el número de células portadoras de la mutación JAK2V617F en el bazo, redujo el número de citocinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF- α , IL-6) y aumentó significativamente la supervivencia en el ratón en dosis que no causaron efectos mielodepresores.

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

Farmacodinámica

El ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citocinas, en la sangre de sujetos sanos y de pacientes con MF o PV. 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 MF, 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- α , la IL-6 y la PCR (proteína C-reactiva), que se asocian a síntomas generales en los pacientes con MF, disminuyen después del tratamiento con Jakavi. Los pacientes con MF no se vuelven resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con Jakavi con el paso del

tiempo. En los pacientes con PV las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios también disminuyen después del tratamiento con Jakavi.

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 supraterapéutica) 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_{máx}) 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_{máx} 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_{máx} 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 MF, con una variabilidad interindividual del 29,4%, y de 75 litros en los pacientes con PV, con una variabilidad interindividual asociada del 22,6%. El ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, se fija a proteínas plasmáticas en un 97% in vitro, principalmente a la albúmina. Un estudio de distribución cuantitativa por autorradiografía del cuerpo entero en ratas reveló que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación 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 [¹⁴C]-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 MF no reveló ninguna relación clara entre la depuración del fármaco administrado por vía oral y la edad o raza de los pacientes. La depuración fue de 17,7 l/h en las mujeres y de

22,1 l/h en los varones, con una variabilidad interindividual del 39% en los pacientes con MF.

La depuración fue de 12,7 l/h en los pacientes con PV, con una variabilidad interindividual del 42%, y no se apreció una relación clara entre la depuración oral y el sexo biológico, 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 Jakavi, los sujetos con diversos grados de disfunción renal y los sujetos con función renal normal presentaban una farmacocinética similar. No obstante, los valores plasmáticos del AUC de los metabolitos del ruxolitinib tendieron a aumentar al incrementarse la severidad de la disfunción renal, sobre todo en los sujetos con IRT que necesitan 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 IRT se recomienda modificar el esquema posológico (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción hepática

La farmacocinética y la farmacodinámica de Jakavi 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 MF y PV que presenten disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

No se ha observado que la disfunción hepática leve, moderada o severa en pacientes con EICH tenga repercusiones en ningún parámetro del modelo farmacocinético poblacional.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mielofibrosis

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados de fase III (COMFORT -I y COMFORT-II) en pacientes con MF [primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (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 × 10⁹/l) y blastos circulantes ≥1%. La dosis inicial de Jakavi se basó en la cifra de plaquetas. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000 y 200 000/mm³ recibieron inicialmente 15 mg de Jakavi dos veces al día, y los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm³ recibieron inicialmente 20 mg de Jakavi dos veces al día. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra >200 000/mm³ [Tabla 1]. Los pacientes con cifras de plaquetas ≤100 000/mm³ no eran aptos para participar en los estudios COMFORT. En el estudio EXPAND, un ensayo de fase Ib, sin enmascaramiento y de búsqueda de dosis en pacientes con MF primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática), la dosis inicial máxima segura para los pacientes con cifras de plaquetas iniciales ≥50 000 y <100 000/mm³ fue de 10 mg administrados dos veces al día. En los estudios COMFORT, las dosis se individualizaron según la tolerabilidad y la eficacia: se administraron dosis máximas de 20 mg dos veces al día a los pacientes con cifras de plaquetas entre 100 000 y ≤125 000/mm³, de 10 mg dos veces al día a los pacientes con cifras de plaquetas entre 75 000 y ≤100 000/mm³, y de 5 mg dos veces al día a los pacientes con cifras de plaquetas entre 50 000 y ≤75 000/mm³. COMFORT-I fue un estudio de doble enmascaramiento, aleatorizado y comparativo con placebo, realizado en 309 pacientes que eran resistentes al tratamiento disponible o que no podían recibirlo. Los pacientes recibieron Jakavi o el correspondiente placebo. El criterio principal de eficacia fue la proporción de sujetos que a la semana 24 presentaban una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, determinada mediante IRM o TC.

Los criterios secundarios fueron la duración del mantenimiento de una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo con respecto al inicio, la proporción de pacientes que a la semana 24 presentaban una reducción ≥50% en la puntuación total de síntomas con respecto al inicio —determinada con 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 MTD (en proporción 2:1). El MTD fue elegido por el investigador según la situación individual de cada paciente. En el grupo del MTD, el 47% de los pacientes recibieron hidroxycarbamida 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 MF primaria, el 31% sufrían de MF secundaria (posterior) a policitemia vera y el 18% padecían MF secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática). El 21% de los pacientes recibieron transfusiones de eritrocitos durante las 8 semanas posteriores a su inclusión en el estudio. La cifra mediana de plaquetas fue de 251 000/mm³. El 76% de los pacientes eran portadores de la mutación que codificaba la sustitución V617F en la proteína JAK. El bazo de los pacientes tenía una longitud median palpable de 16 cm. Al inicio del estudio, el 37,4% de los pacientes del grupo de Jakavi sufrían de anemia de grado 1; el 31,6%, de grado 2, y el 4,5%, de grado 3, mientras que en el grupo del placebo el 35,8% padecían de anemia de grado 1; el 35,1%, de grado 2; el 4,6%, de grado 3, y el 0,7%, de grado 4. Se detectó trombocitopenia de grado 1 en el 12,9% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 13,2% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio COMFORT -II, los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre los grupos terapéuticos. La edad mediana fue de 66 años, el 52% de los pacientes eran mayores de 65 años y el 57%, de sexo masculino. El 53% de los pacientes tenía MF primaria, el 31% tenía MF secundaria (posterior) a PV y el 16% padecía MF secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (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% padecía 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 6. 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 MTD (COMFORT-II).

Tabla 6 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	Placebo	Jakavi	MTD (N = 72)
	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de sujetos con reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalo de confianza del 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0

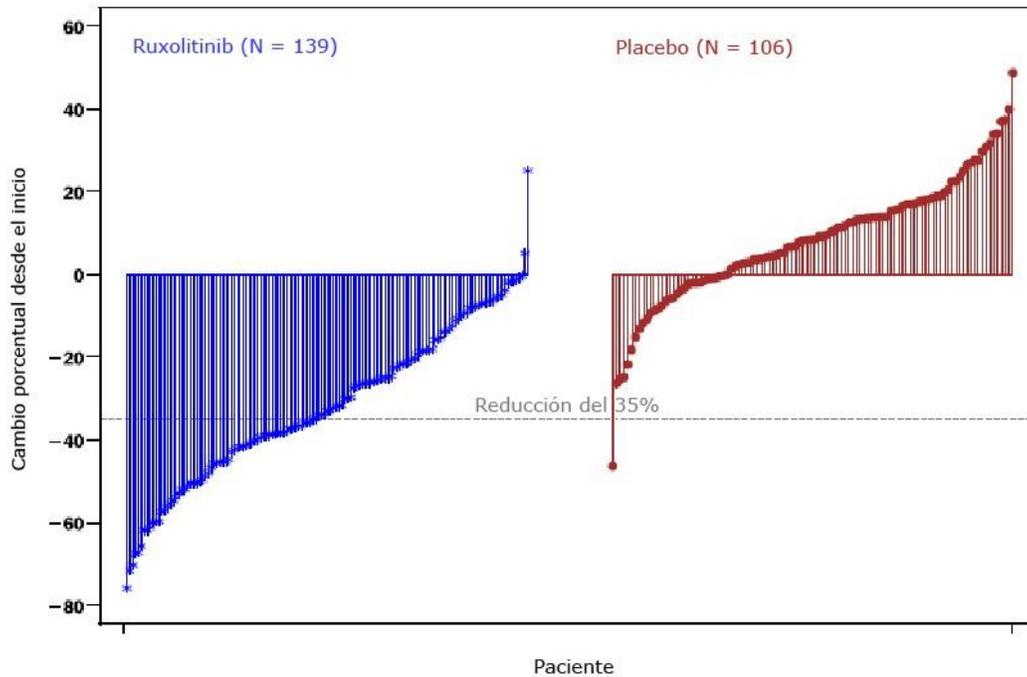
En el estudio COMFORT-I, el 41,9% de los pacientes del grupo de Jakavi tuvieron una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 24 con respecto al inicio, frente al 0,7% de los pacientes del grupo del placebo. Una proporción similar de pacientes del grupo de Jakavi presentaron 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 presentaron 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 del MTD. 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 Jaka que presentaron dicha reducción (31,9%, 46 pacientes) fue significativamente mayor que la de pacientes del grupo que recibió el MTD (0%, ningún paciente) (valor de $p < 0,0001$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Jakavi presentaron 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 [MF primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática)].

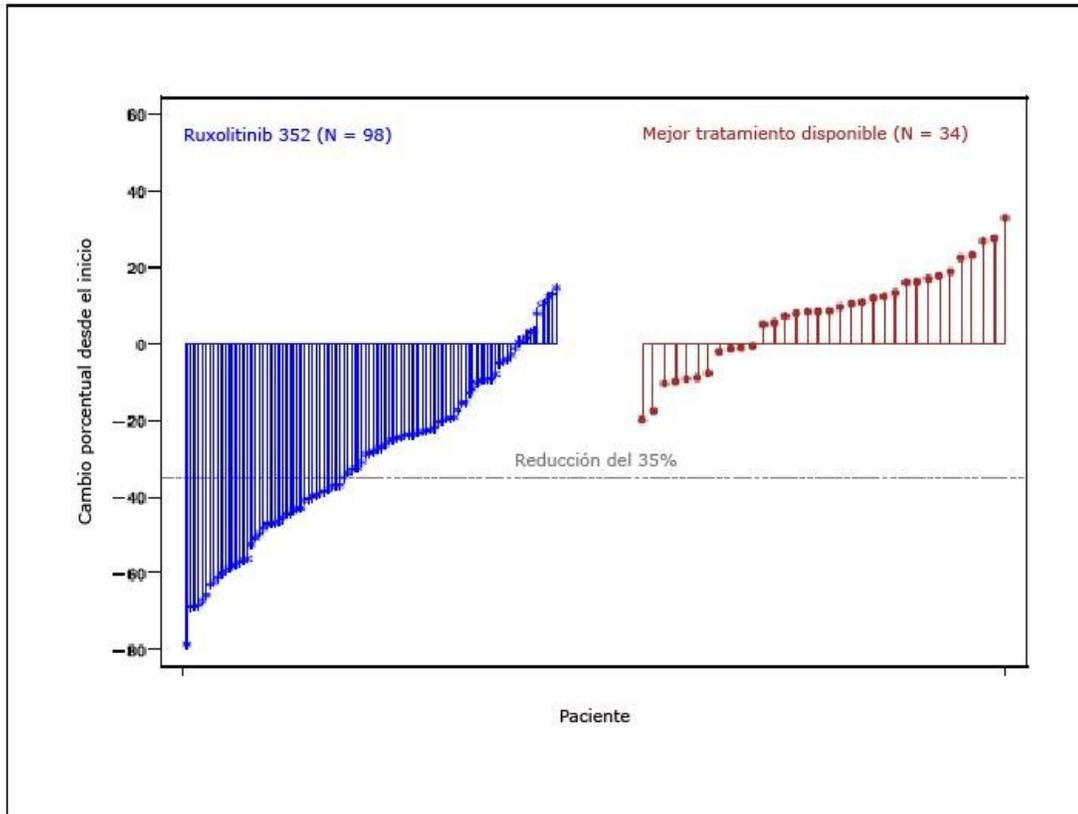
La Figura 1 muestra un gráfico en cascada del cambio porcentual, con respecto al inicio, del volumen del bazo a la semana 24 en el estudio COMFORT -I. De los 139 pacientes del grupo de Jakavi en los que se evaluó, al inicio y a la semana 24, el volumen del bazo, todos, excepto dos, presentaron algún 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 MTD 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 7 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 7 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)

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 corresponde	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 mejoró los síntomas relacionados con la MF y la calidad de vida de los pacientes con MF [primaria, secundaria (posterior) a PV o secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática)]. En el estudio COMFORT -I, los síntomas de MF 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 pacientes del grupo de Jakavi presentaron 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 χ^2 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 MTD 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 mayor mejora de la calidad de vida o del estado de salud general en comparación con el MTD —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 de Jakavi y del 35,1% (54 de 154) en el del placebo. Hubo un 31,3% de reducción del riesgo de muerte en el grupo de Jakavi en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,687; IC del 95%: 0,459 -

1,029; $p = 0,0668$). En el análisis final, tras una mediana de seguimiento de 61,7 meses, la

reducción del riesgo de muerte se mantuvo en 30,7% (HR = 0,693; IC del 95%: 0,503-0,956, $p = 0,025$).

En el estudio COMFORT-II, tras un seguimiento mediano de 34,7 meses, la tasa de mortalidad fue del 19,9% (29 de 146 pacientes) en el grupo de Jakavi y del 30,1% (22 de 73) en el del MTD. Hubo un 52% de reducción del riesgo de muerte en el grupo de Jakavi en comparación con el grupo del 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 PV que eran resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida. Un total de 110 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de Jakavi 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%).

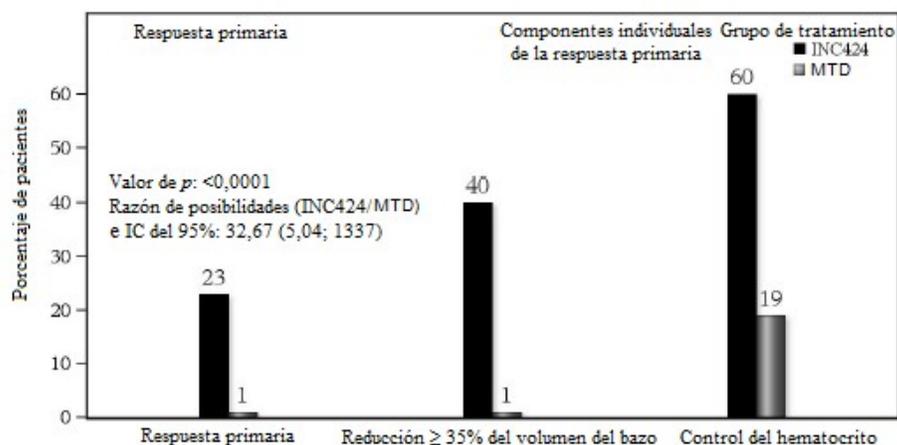
Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio eran comparables entre ambos grupos terapéuticos. La edad mediana era de 60 años (intervalo de valores: 33 a 90 años). Los pacientes del grupo de Jakavi tenían diagnóstico de PV desde hacía 8,2 años (mediana de valores) 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 de Jakavi 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 Jakavi frente a solo el 19% de los del grupo del MTD comunicaron una mejoría apenas 4 semanas después de iniciado el tratamiento. La mejoría en la percepción del beneficio terapéutico también fue superior en los pacientes tratados con Jakavi a la semana 32 (78% frente al 33%).

Se hicieron análisis adicionales del estudio RESPONSE para evaluar la durabilidad de la respuesta a las semanas 80 y 256 tras la aleatorización. De los 25 pacientes que lograron una respuesta primaria a la semana 32, 3 habían presentado progresión a la semana 80, y 6 la habían presentado a la semana 256. La probabilidad de haber mantenido una respuesta desde la semana

32 hasta la semana 80, y desde la semana 32 hasta la semana 256, fue del 92% y del 74%, respectivamente (véase la Tabla 8).

Tabla 8 Durabilidad de la respuesta primaria en el estudio RESPONSE hasta la semana 256

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Respuesta primaria lograda a la semana 32*, n/N (%)	25/110 (23%)	No correspond	No correspond
Pacientes que mantuvieron la respuesta primaria	No	22/25	19/25
Probabilidad de mantener la respuesta primaria	No	92%	74%

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

N/A: No corresponde

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 PV que eran resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida pero no presentaban esplenomegalias palpables. Un total de 74 y 75 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de Jakavi 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 la puntuación total de síntomas del NMP-SAF) fue del 45,3% en el grupo de Jakavi y del 22,7% en el grupo del MTD.

Enfermedad del injerto contra el huésped

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

Enfermedad del injerto contra el huésped aguda

En el estudio REACH2, 309 pacientes con EICH aguda de grado II a IV y resistente a los corticoesteroides fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir Jakavi o el MTD. Se estratificó a los pacientes en función de la severidad de la EICH aguda en el momento de la aleatorización. Se determinó resistencia a los corticoesteroides cuando los pacientes presentaban progresión después de al menos 3 días, no respondían al cabo de 7 días o presentaban una recaída al reducir la dosis de corticoesteroide.

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

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

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

Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio estaban equilibrados entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 54 años (intervalo: de 12 a 73 años). De los pacientes incluidos en el estudio, el 2,9% eran adolescentes, el 59,2% eran varones y el 68,9% eran blancos. La mayoría de los pacientes incluidos presentaban una neoplasia maligna subyacente.

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

Los motivos por los que los pacientes tuvieron una respuesta insuficiente a los corticoesteroides en los grupos de tratamiento con Jakavi y con el MTD fueron: i) imposibilidad de conseguir una respuesta después de 7 días de tratamiento con corticoesteroides (46,8% y 40,6%, respectivamente); ii) reaparición de la enfermedad al reducir la dosis de corticoesteroide (30,5% y 31,6%, respectivamente), o iii) progresión de la enfermedad después de 3 días de tratamiento (22,7% y 27,7%, respectivamente).

Entre todos los pacientes, los órganos afectados con más frecuencia por la EICH fueron la piel (54,0%) y la porción baja del tubo digestivo (68,3%). En el grupo de Jakavi hubo más pacientes con EICH aguda con afectación cutánea (60,4%) y hepática (23,4%) que en el grupo del MTD (afectación cutánea: 47,7%; afectación hepática: 16,1%).

El tratamiento sistémico previo para la EICH aguda utilizado con más frecuencia consistió en corticoesteroides + CNI (49,4% en el grupo de Jakavi y 49% en el grupo del MTD).

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

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

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

El estudio REACH2 cumplió su objetivo principal. La TRG al día 28 de tratamiento resultó ser más alta en el grupo de Jakavi (62,3%) que en el del MTD (39,4%). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de p unilateral en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada <0,0001, OR: 2,64; IC del 95%: 1,65; 4,22).

También se observó una mayor proporción de pacientes con respuesta completa en el grupo de Jakavi (34,4%) que en el del MTD (19,4%).

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

De los pacientes sin respuesta al día 28 en los grupos de Jakavi y del MTD, el 2,6% y el 8,4% presentaban progresión de la enfermedad, respectivamente. Los resultados globales se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9 Tasa de respuesta global al día 28 en el estudio REACH2

	Jakavi		MTD	
	n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%
Respuesta global	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (IC del 95%)	2,64 (1,65; 4,22)			
Valor de p	p < 0,0001			
Respuesta completa	53 (34,4)		30 (19,4)	
Respuesta parcial	43 (27,9)		31 (20,0)	

Se cumplió el criterio de valoración secundario clave del estudio. La TRG duradera al día 56 fue del 39,6% (IC del 95%: 31,8; 47,8) en el grupo de Jakavi y del 21,9% (IC del 95%: 15,7; 29,3) en el grupo del MTD. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (OR: 2,38; IC del 95%: 1,43; 3,94; p = 0,0005). La proporción de pacientes con RC fue del 26,6% en el grupo de Jakavi y del 16,1% en el grupo del MTD. En total, 49 pacientes inicialmente aleatorizados al grupo del MTD pasaron al grupo de Jakavi.

En cuanto al criterio de valoración secundario (la SSF), se observaron menos eventos en el grupo de Jakavi (91; 59,1%) que en el del MTD (121; 78,1%). Entre los pacientes aleatorizados, la tasa de incidencia estimada de experimentar un evento definitorio de SSF a lo largo de un mes fue más baja en el grupo de Jakavi (18,47%; IC del 95%: 12,74; 25,04) que en el del MTD (49,13%; IC del 95%: 40,94; 56,80). Los datos adicionales de seguimiento siguen siendo favorables a Jakavi. La mediana de la SSF con Jakavi fue estadísticamente más prolongada que con el MTD (4,86 meses en comparación con 1,02 meses; HR: 0,49, IC del 95%: 0,37; 0,63; p < 0,0001).

Enfermedad del injerto contra el huésped crónica

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

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

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

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

Los datos personales de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio estaban equilibrados entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 49 años (intervalo: de 12 a 76 años). De los pacientes incluidos en el estudio, el 3,6% eran adolescentes, el 61,1% eran varones y el 75,4% eran blancos. La mayoría de los pacientes incluidos presentaban una neoplasia maligna subyacente.

La severidad en el momento del diagnóstico de la EICH crónica resistente a corticoesteroides se encontraba equilibrada entre los dos grupos de tratamiento, siendo moderada en el 41% y el 45% y severa en el 59% y el 55% de los pacientes de los grupos de Jakavi y del MTD, respectivamente.

La respuesta insuficiente de los pacientes a los corticoesteroides en los grupos de Jakavi y del MTD se caracterizó por: i) ausencia de respuesta o progresión de la enfermedad después de al menos 7 días de tratamiento con dosis de corticoesteroides, expresadas en equivalentes de prednisona, de 1 mg/kg/d (37,6% y 44,5%, respectivamente); ii) persistencia de la enfermedad después de 4 semanas de tratamiento con 0,5 mg/kg/d (35,2% y 25,6%), o iii) dependencia de los corticoesteroides (27,3% y 29,9%, respectivamente).

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

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

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

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

El estudio REACH3 cumplió su objetivo principal. La TRG a la semana 24 era más alta en el grupo de Jakavi (49,7%) que en el del MTD (25,6%). Existía una diferencia estadística mente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de p unilaterial en la prueba de Cochrane- Mantel-Haenszel estratificada <0,0001, OR: 2,99; IC del 95%: 1,86; 4,80). Los resultados se presentan en la Tabla 10.

De los pacientes sin respuesta al día 1 del ciclo 7 en los grupos de Jakavi y del MTD, el 2,4% y el 12,8% presentaban progresión de la enfermedad, respectivamente.

Tabla 10 Tasa de respuesta global el día 1 del ciclo 7 en el estudio REACH3

	Jakavi		MTD	
	n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%
Respuesta global	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (IC del 95%)	2,99 (1,86; 4,80)			
Valor de p	p < 0,0001			
Respuesta completa	11 (6,7)		5 (3,0)	
Respuesta parcial	71 (43,0)		37 (22,6)	

También se satisficieron los dos criterios de valoración secundarios clave. La SSF demostró que Jakavi era superior al MTD de forma estadísticamente significativa (HR: 0,370; IC del

95%: 0,268; 0,510), con una disminución del riesgo del 63% (véase la Figura 4). La probabilidad de SSF a los 6 meses (IC del 95%) fue del 74,9% (67,5%; 80,9%) y del 44,5% (36,5%; 52,1%) en los grupos de Jakavi y del MTD, respectivamente. La mayoría de los eventos definitivos de SSF consistieron en «adición o inicio de otro tratamiento sistémico para la EICH crónica». La probabilidad de este evento a los 6 meses fue del 13,5% y del 48,5% en los grupos de Jakavi y del MTD, respectivamente. La tasa de pacientes con respuesta, según una mejoría ≥ 7 puntos de la puntuación total de síntomas respecto a la mLSS inicial, mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0011$) entre los grupos de Jakavi (24,2%) y del MTD (9,8%).

Otro criterio de valoración secundario fue la mejor respuesta global (MRG), definida como la proporción de pacientes que lograron una TRG (RC + RP) en algún momento hasta el día 1 del ciclo 7. La MRG hasta el día 1 del ciclo 7 fue más alta en el grupo de Jakavi (76,4%) que en el del MTD (60,4%).

La probabilidad estimada de mantener la MRG a los 12 meses fue más alta en el grupo de Jakavi que en el del MTD (64,5% [IC del 95%: 58,9; 76,3] y 40,3% [IC del 95%: 30,3; 50,2]).

Figura 4 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia sin fracaso

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 carcinogénesis. 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. Las exposiciones ($C_{\text{máx}}$ del fármaco libre) alcanzadas con la dosis máxima sin efectos adversos en los estudios de perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la que se alcanza con la dosis clínica

máxima recomendada de 25 mg dos veces al día. No se observaron efectos en una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib.

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 ≥ 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 ≥ 5 mg/kg/d (≥ 150 ng·h/ml basadas en el AUC del fármaco libre) cuando el tratamiento se inició el día 7 pp y con las dosis ≥ 15 mg/kg/d (≥ 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. El ruxolitinib no fue mutágeno ni clastógeno. 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 julio de 2022.