ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 67,87 mg de lactosa (como monohidrato).

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

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 135,74 mg de lactosa (como monohidrato).

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

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 203,62 mg de lactosa (como monohidrato).

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

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 271,49 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos
Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino con la inscripción “5” grabada en una cara y liso en la otra, con un diámetro de aproximadamente 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos
Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino con la inscripción “10” grabada en una cara y liso en la otra, con un diámetro de aproximadamente 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos
Comprimidos oblongos de color blanco a blanquecino con la inscripción “15” grabada en una cara y liso en la otra, con un ancho de aproximadamente 7 mm y largo de aproximadamente 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos
Comprimidos oblongos de color blanco a blanquecino con la inscripción “20” grabada en una cara y liso en la otra, con un ancho de aproximadamente 7,4 mm y largo de aproximadamente 16,5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mielofibrosis (MF)

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

Policitemia vera (PV)

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

Enfermedad injerto contra receptor (EICR)

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Posología

Dosis inicial
Mielofibrosis (MF)
La dosis inicial recomendada de Ruxolitinib Zentiva en MF se establece en función del recuento plaquetario (véase la Tabla 1):

Tabla 1 Dosis inicial en mielofibrosis

Recuento de plaquetas	**Dosis inicial**
Mayor de 200 000/mm^3	20 mg dos veces al día
100 000 a 200 000/mm^3	15 mg dos veces al día
75 000 a menos de 100 000/mm^3	10 mg dos veces al día
50 000 a menos de 75 000/mm^3	5 mg dos veces al día

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

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

Tabla 2 Dosis iniciales en la enfermedad injerto contra receptor aguda

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

Tabla 3 Dosis iniciales en la enfermedad injerto contra receptor crónica

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

Las dosis iniciales en la EICR pueden administrarse en pacientes que puedan tragarse los comprimidos enteros.

Los comprimidos de Ruxolitinib Zentiva no son adecuados para pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros ni para niños menores de 6 años. Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, pueden estar disponibles otras formulaciones con diferentes nombres comerciales. Consulte la información del producto de la formulación correspondiente para las instrucciones sobre la dosis inicial.

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

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

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

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

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

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

Tabla 4 Recomendación posológica para pacientes con MF con trombocitopenia

	Dosis en el momento de la disminución de las plaquetas				
	25 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Recuento de plaquetas	**Nueva dosis**				
100 000 a <125 000/mm^3	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 000 a <100 000/mm^3	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios
50 000 a <75 000/mm^3	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambios
Menos de 50 000/mm^3	Parar	Parar	Parar	Parar	Parar

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

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

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

Parámetro de laboratorio	**Recomendación de dosis**
Recuento de plaquetas < 20 000/mm^3	Reducir Ruxolitinib Zentiva a la dosis inferior. Si el recuento de plaquetas en siete días es ≥ 20 000/mm^3, podría aumentarse a la dosis inicial, si no mantener la dosis reducida.
Recuento de plaquetas < 15 000/mm^3	Suspender Ruxolitinib Zentiva hasta que el recuento de plaquetas sea ≥ 20 000/mm^3, entonces reanudar a la dosis inferior.
Recuento absoluto de neutrófilos ≥ 500/mm^3 a < 750/mm^3	Reducir Ruxolitinib Zentiva a la dosis inferior. Reanudar a la dosis inicial si el recuento de neutrófilos absoluto es > 1 000/mm^3.
Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm^3	Suspender Ruxolitinib Zentiva hasta que el recuento de neutrófilos absoluto sea > 500/mm^3, entonces reanudar a la dosis inferior. Si recuento de neutrófilos absoluto es > 1 000/mm^3, puede reanudarse a la dosis inicial.
Elevaciones de bilirrubina total no causadas por la EICR (sin EICR hepática)	De > 3,0 a 5,0 veces el límite superior normal (LSN): continuar Ruxolitinib Zentiva a la dosis inferior hasta que sea ≤3,0 × LSN.
	De > 5,0 a 10,0 × LSN: suspender Ruxolitinib Zentiva durante 14 días hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 × LSN. Si la bilirrubina total fuera ≤ 3,0 × LSN podría reanudarse a la dosis actual. Si no fuera ≤ 3,0 × LSN después de 14 días, reanudar a la dosis inferior.
	> 10,0 × LSN: suspender Ruxolitinib Zentiva hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 × LSN, entonces reanudar a la dosis inferior.
Elevaciones de bilirrubina total causadas por la EICR (EICR hepática)	> 3,0 × LSN: continuar Ruxolitinib Zentiva a la dosis inferior hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 × LSN.

Ajustes de dosis en caso de administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales CYP2C9/3A4
Cuando se administra ruxolitinib con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de ruxolitinib un 50 % aproximadamente y administrarse dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). El uso concomitante de ruxolitinib con dosis diarias de fluconazol mayores a 200 mg debe evitarse.

Poblaciones especiales

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

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

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

administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

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

No hay datos de pacientes EICR con IRA.

Insuficiencia hepática
En pacientes con MF con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50 % la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día. Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia. La dosis inicial recomendada para pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Se puede ajustar la dosis de ruxolitinib para reducir el riesgo de citopenia (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

<u>Forma de administración</u>
Ruxolitinib Zentiva se administra por vía oral, con o sin comida.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

El tratamiento con ruxolitinib puede causar reacciones adversas hematológicas, incluyendo trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de iniciar el tratamiento con Ruxolitinib Zentiva se tiene que realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. En pacientes con MF con un recuento de plaquetas inferior a 50 000/mm^3 o un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm^3 se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2).

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

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

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

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

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

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

Infecciones

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

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

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

Herpes zoster

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

Anormalidades lipídicas/elevaciones

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

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

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

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

Trombosis

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

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

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con Ruxolitinib Zentiva, se deben considerar los beneficios y los riesgos de cada paciente, en particular, pacientes con factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4. Acontecimientos adversos cardiacovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés).

Los pacientes con síntomas de trombosis deben ser evaluados rápidamente y tratados adecuadamente.

Neoplasias secundarias

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Interacciones

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

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

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

Efectos de retirada

Tras la interrupción o la suspensión del tratamiento con Ruxolitinib Zentiva, pueden reaparecer los síntomas de MF en un período de aproximadamente una semana. Ha habido casos de pacientes que han interrumpido el tratamiento con ruxolitinib que sufrieron efectos graves, especialmente en presencia de una enfermedad intercurrente aguda. No se ha establecido si pudo contribuir a estos efectos una interrupción abrupta de ruxolitinib. A menos que se requiera una interrupción abrupta del tratamiento se puede considerar una disminución gradual de la dosis de Ruxolitinib Zentiva, aunque no se ha demostrado la utilidad de la disminución gradual.

Excipientes con efecto conocido

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Interacciones que suponen una reducción de dosis de ruxolitinib

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

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

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

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

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

Inductores enzimáticos

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

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

Otras interacciones a considerar que afectan a ruxolitinib

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

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

Efectos de ruxolitinib sobre otros medicamentos

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Estudios en animales han demostrado que ruxolitinib es embriotóxico y fetotóxico. No se observó teratogenicidad en ratas o conejos. Sin embargo, los márgenes de exposición fueron bajos comparados con la dosis clínica más alta y los resultados son por lo tanto de relevancia limitada en humanos (ver

sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Como medida de precaución, está contraindicado el uso de ruxolitinib durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

adolescentes del estudio REACH 3 y pacientes pediátricos del estudio REACH 5) fueron neutropenia, hipercolesterolemia y aumento de la alanina aminotransferasa.

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

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

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

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

Tabla de las reacciones adversas

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

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

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con EICR aguda se evaluó en el estudio de fase 3, REACH 2, y en el estudio de fase 2, REACH 4. REACH 2 incluyó datos de 201 pacientes ≥ 12 años de edad inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n = 152) y de pacientes que recibieron ruxolitinib después de haberse tratado con la mejor terapia disponible (MTD) (n = 49). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas debidas al medicamento fue de 8,9 semanas (rango de 0,3 a 66,1 semanas). En el conjunto de pacientes pediátricos ≥ 2 años de edad (6 pacientes del REACH 2 y 45 pacientes del REACH 4), la mediana de exposición fue de 16,7 semanas (rango de 1,1 a 48,9 semanas).

La seguridad de ruxolitinib en pacientes con EICR crónica se evaluó en el estudio de fase 3, REACH 3, y en el estudio de fase 2, REACH 5. REACH 3 incluyó datos de 226 pacientes ≥ 12 años de edad inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n = 165) y de pacientes que recibieron ruxolitinib después de

haberse tratado con la MTD (n = 61). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas debidas al medicamento fue de 41,4 semanas (rango de 0,7 a 127,3 semanas). En el conjunto de pacientes pediátricos ≥ 2 años de edad (10 pacientes del REACH 3 y 45 pacientes del REACH 5), la mediana de exposición fue de 57,1 semanas (rango de 2,1 a 155,4 semanas).

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

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

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

Reacción adversa al medicamento	**Categoría de frecuencia para pacientes con MF**	**Categoría de frecuencia para pacientes con PV**
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario[d]	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zóster[d]	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Sepsis	Frecuente	Poco frecuente
Tuberculosis	Poco frecuente	No conocida[e]
Reactivación del VHB	Frecuencia no conocida[e]	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[a,d]		
Anemia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE[c] (<8,0–6,5 g/dl)	Muy frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (<25 000/mm^3)	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE[c] (50 000–25 000/mm^3)	Muy frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia[a]		
Grado 4 CTCAE[c] (<500/mm^3)	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE[c] (<1 000 – 500/mm^3)	Frecuente	Poco frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia[a,b]	Frecuente	Frecuente

Reacción adversa al medicamento	Categoría de frecuencia para pacientes con MF	Categoría de frecuencia para pacientes con PV
Hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastrointestinal, hematomas y otros sangrados)	Muy frecuente	Muy frecuente
Hematomas	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Muy frecuente	Frecuente
Hemorragia intracraneal	Frecuente	Poco frecuente
Otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia posquirúrgica y hematuria)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia[a] de cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia[a] de cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Aumento de la lipasa de cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina aminotransferasa[a]		
Grado 3 CTCAE[c] (> 5 × – 20 × ULN)	Frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa[a]		
Cualquier grado CTCAE[c]	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente

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

[b] Se define pancitopenia cuando en el mismo análisis de laboratorio, y simultáneamente hay niveles de hemoglobina <100 g/l, recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9$/l, y recuentos de neutrófilos $<1,5 \times 10^9$/l (o en el caso que faltara el recuento de neutrófilos, bajo recuento de glóbulos blancos de grado 2).

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

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

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

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

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

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

	EICR aguda (REACH 2)	EICR aguda (población pediátrica)	EICR crónica (REACH 3)	EICR crónica (población pediátrica)
Reacción adversa al medicamento	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Poco frecuente	N/A[5]	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado ≥3 CTCAE	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Aumento de la lipasa[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Poco frecuente	Frecuente
Aumento de la amilasa[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	-[6]	-[6]
Grado ≥3 CTCAE	Poco frecuente	N/A[5]	-[6]	-[6]
Estreñimiento	-[6]	-[6]	Frecuente	Frecuente
Grado ≥3 CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de alanina aminotransferasa[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	Frecuente	N/A[5]	Poco frecuente	Frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa[1]	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Grado 4 CTCAE	N/A[5]	N/A[5]	Poco frecuente	N/A[5]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]

	EICR aguda (REACH 2)	EICR aguda (población pediátrica)	EICR crónica (REACH 3)	EICR crónica (población pediátrica)
Reacción adversa al medicamento	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**	**Categoría de frecuencia**
Trastornos renales y urinarios				
Aumento de la creatinina en sangre[1]	-[6]	-[6]	Muy frecuente	Frecuente
Grado 3 CTCAE	-[6]	-[6]	Frecuente	N/A[5]
Grado 4 CTCAE	-[6]	-[6]	N/A[5]	N/A[5]

[1] La frecuencia está basada en nuevas alteraciones o en empeoramiento de los valores de laboratorio en comparación con los valores iniciales.
[2] Pancitopenia se define como niveles de hemoglobina < 100 g/l, recuento plaquetario < 100×10^9/l, y recuento de neutrófilos < $1,5 \times 10^9$/l (o recuento bajo de leucocitos de grado 2 si falta el recuento de neutrófilos), simultáneamente en el mismo análisis de sangre.
[3] CTCAE Versión 4.03.
[4] Grado ≥ 3 sepsis incluye 20 (10 %) de reacciones de grado 5 en REACH 2. No hubo casos de grado 5 en el conjunto de pacientes pediátricos
[5] No aplicable: no se han notificado casos
[6] "-"no identificada reacción adversa al medicamento en esta indicación

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

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

Trombocitopenia
En los ensayos clínicos de fase 3 en MF, en pacientes que desarrollaron trombocitopenia de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de aproximadamente 8 semanas. La trombocitopenia fue generalmente reversible con una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento. La mediana de tiempo hasta la recuperación de los recuentos de plaquetas por encima de 50 000/mm^3 fue de 14 días. Durante el periodo de aleatorización, se realizaron transfusiones de plaquetas a un 4,7 % de

los pacientes tratados con ruxolitinib y a un 4,0 % de los pacientes que recibieron regímenes de control. Se registró la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia en un 0,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y un 0,9 % de los pacientes recibiendo regímenes de control. Los pacientes con un recuento de plaquetas de 100 000/mm^3 a 200 000/mm^3 antes del inicio del tratamiento con ruxolitinib presentaron una mayor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con pacientes con un recuento de plaquetas >200 000/mm^3 (64,2 % frente a 38,5 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En el *período comparativo* del estudio pivotal fase 3 de EICR aguda (REACH 2), se notificaron episodios hemorrágicos en el 25,0 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 22,0 % de los pacientes tratados con la MTD. Los subgrupos de episodios hemorrágicos fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento: hematomas (5,9 % en el grupo de ruxolitinib frente a 6,7 % en el grupo MTD), episodios gastrointestinales (9,2 % frente a 6,7 %) y otros episodios hemorrágicos (13,2 % frente a 10,7 %). Se ha notificado hemorragia intracraneal en el 0,7 % de los pacientes con la MTD y ninguno en el grupo de ruxolitinib. En los pacientes pediátricos, la frecuencia de los episodios hemorrágicos fue del 23,5 %. Los casos notificados en ≥5 % de los pacientes fueron cistitis hemorrágica y epistaxis (5,9 % cada uno). En los pacientes pediátricos no se notificaron episodios de hemorragia intracraneal.

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

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

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

Durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase 3 en PV, las infecciones más frecuentemente notificadas fueron del tracto urinario (11,8 %), herpes zóster (14,7 %) y neumonía

(7,1 %). En el 0,6 % de los pacientes se notificaron sepsis. No se notificó ningún caso de tuberculosis durante el seguimiento a largo plazo.

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

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

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

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

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

los pacientes; se notificaron grados 3 y 4 en el 8,7 % y el 2,2 % de los pacientes, respectivamente. En el 20,4 % de los pacientes pediátricos se notificó elevación de la lipasa (grado 3 y 4: 8,5 % y 4,1 %, respectivamente).

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

Aumento de la presión arterial sistólica
En los ensayos clínicos pivotales de fase 3 en MF se observó un aumento en la presión sanguínea sistólica de 20 mmHg o más respecto al valor basal en un 31,5 % de pacientes en al menos una visita comparado con el 19,5 % de los pacientes tratados con el control. En el COMFORT I (pacientes con MF) el aumento medio de la presión sanguínea sistólica respecto al valor basal fue de 0 a 2 mmHg con ruxolitinib frente a una disminución de 2 a 5 mmHg en el grupo con placebo. En el COMFORT II los valores medios mostraron una pequeña diferencia entre los pacientes con MF tratados con ruxolitinib y los pacientes con MF tratados con control.

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

Poblaciones especiales

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Mielofibrosis
Se llevaron a cabo dos ensayos aleatorizados de fase 3 (COMFORT-I y COMFORT-II) en pacientes con MF (MF primaria, MF secundaria a policitemia vera o MF secundaria a trombocitemia esencial). En ambos estudios, los pacientes presentaron esplenomegalia palpable de al menos 5 cm por debajo del reborde costal y una categoría de riesgo intermedio-2 o de riesgo alto basados en los Criterios de

Consenso del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). La dosis inicial de ruxolitinib se basó en el recuento de plaquetas. Los pacientes con recuentos plaquetarios ≤100 000/mm^3 no fueron candidatos para el reclutamiento en los estudios COMFORT, pero se incluyeron en el estudio EXPAND, un estudio de búsqueda de dosis, fase Ib, abierto, con 69 pacientes con MF (MF primaria, MF pospolicitemia vera o MF postrombocitopenia esencial) y un recuento plaquetario basal ≥50 000 y <100 000/mm^3.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	COMFORT I				COMFORT II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Mejor terapia disponible	
Estado mutacional de JAK	Positivo (N = 113) n (%)	Negativo (N = 40) n (%)	Positivo (N = 121) n (%)	Negativo (N = 27) n (%)	Positivo (N = 110) n (%)	Negativo (N = 35) n (%)	Positivo (N = 49) n (%)	Negativo (N = 20) n (%)
Número (%) de pacientes con una reducción de ≥ 35 % en el volumen del bazo	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Punto de tiempo	Después de 24 semanas				Después de 48 semanas			

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

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

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

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

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

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

Policitemia vera
Se realizó un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, controlado con activo (RESPONSE) en 222 pacientes con PV que eran resistentes o intolerantes a hidroxiurea definido en base a los criterios

publicadas por el grupo de trabajo internacional “European LeukemiaNet” (ELN). Se aleatorizaron 110 pacientes al grupo de ruxolitinib y 112 pacientes al grupo de MTD. La dosis de inicio de ruxolitinib fue de 10 mg dos veces al día. Las dosis se ajustaron individualmente en los pacientes en base a la tolerabilidad y la eficacia con una dosis máxima de 25 mg dos veces al día. La MTD fue seleccionado por el investigador en base al paciente individual e incluyó hidroxiurea (59,5 %), interferon/interferon pegilado (11,7 %), anagrelida (7,2 %), pipobroman (1,8 %) y observación (15,3 %).

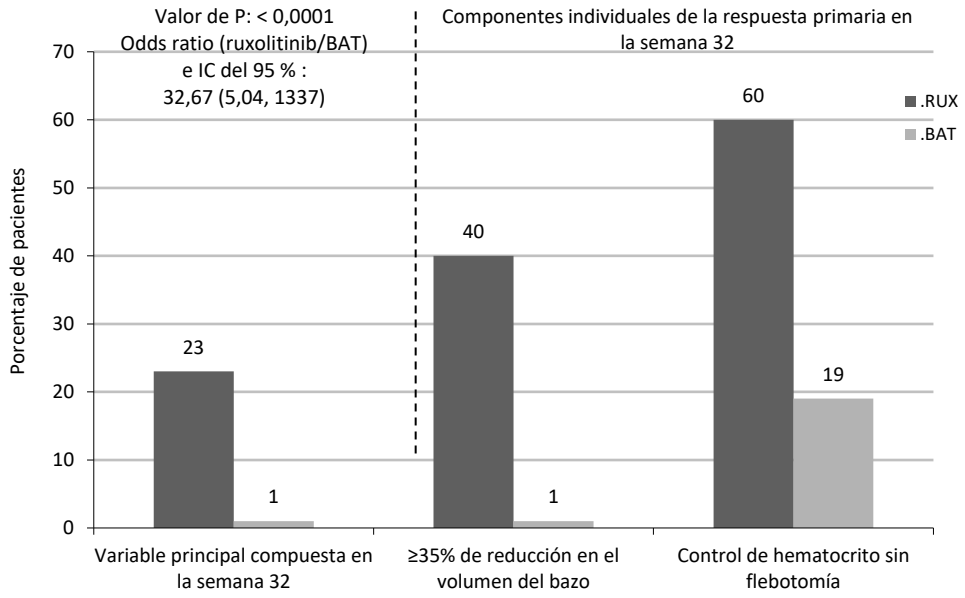
Las características de la enfermedad y demográficas en el inicio fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 60 años (intervalo 33 a 90 años). Los pacientes en el grupo de ruxolitinib tenían un diagnóstico de PV durante una mediana de 8,2 años y habían recibido previamente hidroxiurea durante una mediana de aproximadamente 3 años. La mayoría de pacientes (> 80 %) habían recibido al menos dos flebotomías en las últimas 24 semanas antes del screening. No se dispone de datos comparativos relativos a la supervivencia a largo plazo ni de incidencia de complicaciones de la enfermedad.

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

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

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

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



Se evaluó la síntomatología utilizando el diario electrónico de paciente para la puntuación total de síntomas (PTS) MPN-SAF, que consistió en 14 preguntas. En la semana 32, el 49% y el 64% de los pacientes tratados con ruxolitinib alcanzaron una reducción de ≥ 50 % en el PTS-14 y PTS-5, respectivamente comparado con sólo un 5 % y un 11 % de pacientes con MTD.

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

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

Tabla 10 Duración de la respuesta primaria en el estudio RESPONSE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las razones de la respuesta insuficiente de los pacientes a los corticosteroides en los grupos de ruxolitinib y de la MTD fueron i) no lograr una respuesta después de 7 días de tratamiento con corticosteroides (46,8 % y 40,6 %, respectivamente), ii) fracaso de la reducción gradual de corticosteroides (30,5 % y 31,6 %, respectivamente) o iii) progresión de la enfermedad después de 3 días de tratamiento (22,7 % y 27,7 %, respectivamente).

Entre todos los pacientes, los órganos más comúnmente involucrados en la EICR aguda fueron la piel (54,0 %) y el tracto gastrointestinal inferior (68,3 %). En el grupo de ruxolitinib hubo más pacientes que tuvieron EICR aguda con afectación en piel (60,4 %) e hígado (23,4%), en comparación con el grupo de la MTD (piel: 47,7 % e hígado: 16,1 %).

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

La variable primaria fue la tasa de respuesta global (TRG) en el día 28, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) o parcial (RP) en cada grupo sin la necesidad de tratamientos sistémicos adicionales debido a una progresión más temprana, respuesta mixta o falta de respuesta basada en la evaluación del investigador siguiendo los criterios de Harris et al. (2016).

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

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

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

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

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

Los resultados globales se presentan en la Tabla 11.

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

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

El estudio alcanzó la variable secundaria clave basado en el análisis de datos primarios. La TRG duradera en el día 56 fue del 39,6 % (IC del 95 %: 31,8, 47,8) en el grupo de ruxolitinib y del 21,9 % (IC del 95 %: 15,7, 29,3) en el grupo de MTD. Hubo una diferencia estadísticamente significativa

entre los dos grupos de tratamiento (RG: 2,38; IC del 95 %: 1,43, 3,94; p = 0,0007). La proporción de pacientes con RC fue del 26,6% en el grupo de ruxolitinib frente al 16,1 % en el grupo de MTD. En general, 49 pacientes (31,6 %) originalmente asignados aleatoriamente al grupo de MTD cruzaron al grupo de ruxolitinib.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

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

Se incluyó a pacientes corticorrefractarios o sin tratamiento previo. Se consideró que los pacientes eran refractarios a los corticoesteroides según los criterios del centro o según la decisión del médico, en caso de que no se dispusiera de criterios del centro y de que no se les permitiera haber recibido más de un tratamiento sistémico previo adicional para la EICR crónica además de corticoesteroides. Se consideró que los pacientes no habían recibido tratamiento previo si no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo para la EICR crónica (excepto un máximo de 72 horas de tratamiento con corticoesteroides sistémicos previos de metilprednisolona o equivalente después de la aparición de la EICR crónica). Además de ruxolitinib, los pacientes también pudieron seguir utilizando corticoesteroides sistémicos o inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) y tratamientos tópicos con corticoesteroides según las directrices del centro. En el estudio REACH 5, 23 pacientes (51,1 %) recibieron inhibidores de calcineurina de forma concomitante. Los pacientes también podían haber recibido el tratamiento de soporte estándar para el trasplante alogénico de células madre, incluidos medicamentos antiinfecciosos y transfusiones de soporte. El tratamiento con ruxolitinib debía suspenderse en caso de falta de respuesta al tratamiento de la EICR crónica el día 169.

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

El volumen medio de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 75 litros en pacientes con MF y con PV, de 67,5 litros en pacientes adolescentes y adultos con EICR aguda y 60,9 litros en pacientes adolescentes y adultos con EICR crónica. El volumen medio de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 30 litros en los pacientes pediátricos con EICR aguda o crónica y con un área de superficie corporal inferior a 1 m^2. A concentraciones clínicamente relevantes de ruxolitinib, la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente un 97 %,

mayoritariamente a albúmina. Un estudio de autorradiografía del cuerpo entero en ratas ha mostrado que ruxolitinib no cruza la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Al igual que en los pacientes adultos con EICR, el ruxolitinib se absorbió rápidamente tras la administración oral en pacientes pediátricos con EICR. La administración de 5 mg dos veces al día a niños de 6 a 11 años alcanzó una exposición comparable a la de la dosis de 10 mg dos veces al día en

adolescentes y adultos con EICR aguda y crónica, lo que confirma la correspondencia de la exposición implementada durante la extrapolación. En niños de entre 2 y 5 años con EICR aguda y crónica, la dosis sugerida para la exposición implementada fue de 8 mg/m^2 dos veces al día.

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

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En estudios con ratas jóvenes, la administración de ruxolitinib tuvo efecto sobre el crecimiento y sobre las mediciones óseas. Se observó una reducción del crecimiento óseo con dosis ≥5 mg/kg/día cuando el tratamiento comenzó el día 7 tras el nacimiento (comparable al recién nacido humano) y a

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona K30
Glicolato sódico de almidón
Hidroxipropilcelulosa
Sílice, coloidal anhidro
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres estándar o blísteres unidosis perforados de PVC/PCTFE/PVC-Aluminio.

- Tamaños de envase que contienen 14, 20, 56 o 196 comprimidos o envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) comprimidos en blísteres.
- Tamaños de envase que contienen 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 o 196 × 1 comprimidos o envases múltiples que contienen 168 × 1 (3 envases de 56 × 1) comprimidos en blísteres.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos EFG
EU/1/26/2076/001
EU/1/26/2076/002
EU/1/26/2076/003
EU/1/26/2076/004
EU/1/26/2076/005
EU/1/26/2076/006
EU/1/26/2076/007
EU/1/26/2076/008
EU/1/26/2076/009
EU/1/26/2076/010

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos EFG
EU/1/26/2076/011
EU/1/26/2076/012
EU/1/26/2076/013
EU/1/26/2076/014
EU/1/26/2076/015
EU/1/26/2076/016
EU/1/26/2076/017
EU/1/26/2076/018
EU/1/26/2076/019
EU/1/26/2076/020

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos EFG
EU/1/26/2076/021
EU/1/26/2076/022
EU/1/26/2076/023
EU/1/26/2076/024
EU/1/26/2076/025
EU/1/26/2076/026
EU/1/26/2076/027
EU/1/26/2076/028
EU/1/26/2076/029
EU/1/26/2076/030

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos EFG
EU/1/26/2076/031
EU/1/26/2076/032

EU/1/26/2076/033
EU/1/26/2076/034
EU/1/26/2076/035
EU/1/26/2076/036
EU/1/26/2076/037
EU/1/26/2076/038
EU/1/26/2076/039
EU/1/26/2076/040

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia, BBG3000
Malta

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/001	14 comprimidos
EU/1/26/2076/002	14 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/003	20 comprimidos
EU/1/26/2076/004	20 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/005	56 comprimidos
EU/1/26/2076/006	56 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/009	196 comprimidos
EU/1/26/2076/010	196 × 1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos
Envase múltiple: 168 × 1 (3 envases de 56 × 1) comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/007 168 (3 × 56) comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/008 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 comprimidos. No puede venderse por separado.
Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 × 1 comprimidos. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/007 56 comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo Zentiva

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom





INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/011	14 comprimidos
EU/1/26/2076/012	14 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/013	20 comprimidos
EU/1/26/2076/014	20 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/015	56 comprimidos
EU/1/26/2076/016	56 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/019	196 comprimidos
EU/1/26/2076/020	196 × 1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos
Envase múltiple: 168 × 1 (3 envases de 56 × 1) comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/017 168 (3 × 56) comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/018 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 comprimidos. No puede venderse por separado.
Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 × 1 comprimidos. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/017 56 comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo Zentiva

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom





INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/021	14 comprimidos
EU/1/26/2076/022	14 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/023	20 comprimidos
EU/1/26/2076/024	20 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/025	56 comprimidos
EU/1/26/2076/026	56 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/029	196 comprimidos
EU/1/26/2076/030	196 × 1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos
Envase múltiple: 168 × 1 (3 envases de 56 × 1) comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/027 168 (3 × 56) comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/028 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 comprimidos. No puede venderse por separado.
Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 × 1 comprimidos. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/027 56 comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo Zentiva

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom





INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

14 comprimidos
20 comprimidos
56 comprimidos
196 comprimidos
14 × 1 comprimidos
20 × 1 comprimidos
56 × 1 comprimidos
196 × 1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/031	14 comprimidos
EU/1/26/2076/032	14 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/033	20 comprimidos
EU/1/26/2076/034	20 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/035	56 comprimidos
EU/1/26/2076/036	56 × 1 comprimidos
EU/1/26/2076/039	196 comprimidos
EU/1/26/2076/040	196 × 1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos
Envase múltiple: 168 × 1 (3 envases de 56 × 1) comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/037 168 (3 × 56) comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/038 168 (3 × 56 × 1) comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE UN ENVASE MÚLTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 comprimidos. No puede venderse por separado.
Subunidad de un envase múltiple. Contiene 56 × 1 comprimidos. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2076/037 56 comprimidos (envase múltiple)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 comprimidos (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ruxolitinib zentiva 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos EFG
ruxolitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo Zentiva

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom





B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- La información de este prospecto es para usted o su hijo – aunque en el prospecto solo se refiera como "usted".

Contenido del prospecto

1. Qué es Ruxolitinib Zentiva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ruxolitinib Zentiva
3. Cómo tomar Ruxolitinib Zentiva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ruxolitinib Zentiva
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ruxolitinib Zentiva y para qué se utiliza

Ruxolitinib Zentiva contiene el principio activo ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva se utiliza para tratar pacientes adultos con un aumento del tamaño del bazo o con síntomas relacionados con mielofibrosis, una forma rara de cáncer en la sangre.

Ruxolitinib Zentiva también se utiliza para tratar pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a hidroxiurea.

Ruxolitinib Zentiva también se usa para tratar:
- a niños de 28 días de vida o mayores y a adultos con enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda y
- a niños de 6 meses o mayores y a adultos con EICR crónica.

Hay dos formas de EICR: una forma temprana llamada EICR aguda que generalmente se desarrolla poco después del trasplante y puede afectar a la piel, al hígado y al tracto gastrointestinal, y otra forma llamada EICR crónica, que se desarrolla más tarde, normalmente de semanas a meses después del trasplante. Con la EICR crónica, casi cualquier órgano puede verse afectado.

Cómo funciona Ruxolitinib Zentiva
Una de las características de la mielofibrosis es el agrandamiento del bazo. La mielofibrosis es una alteración de la médula ósea, en la cual la médula se sustituye por tejido cicatricial. La médula alterada no puede producir suficiente cantidad de células sanguíneas normales y como resultado el bazo aumenta significativamente. Mediante el bloqueo de la acción de algunas enzimas (llamadas Janus quinasas), Ruxolitinib Zentiva puede reducir el tamaño del bazo en pacientes con mielofibrosis y aliviar síntomas como la fiebre, los sudores nocturnos, el dolor óseo y la pérdida de peso en pacientes con mielofibrosis. Ruxolitinib Zentiva puede ayudar a reducir el riesgo de complicaciones graves sanguíneas o vasculares.

La policitemia vera es una alteración de la médula ósea, en la cual la médula produce demasiados glóbulos rojos. La sangre se vuelve más espesa como resultado del aumento de glóbulos rojos. Ruxolitinib Zentiva puede aliviar los síntomas, reducir el tamaño del bazo y el volumen de glóbulos rojos producidos en los pacientes con policitemia vera, mediante un bloqueo selectivo de unas enzimas denominadas Quinasas Asociadas a Janus (JAK1 y JAK2), y por tanto reducir potencialmente el riesgo de complicaciones sanguíneas o vasculares graves.

La enfermedad injerto contra receptor es una complicación que ocurre después de un trasplante, cuando células específicas (células T) del injerto del donante (por ejemplo, provenientes de médula ósea) no reconocen a las células/órganos del receptor y lo atacan. Ruxolitinib Zentiva reduce los signos y síntomas de la forma aguda y crónica de la enfermedad injerto contra receptor al bloquear selectivamente las enzimas denominadas quinasas asociadas a Janus (JAK1 y JAK2), lo que lleva a una mejoría de la enfermedad y a la supervivencia de las células trasplantadas.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona Ruxolitinib Zentiva o el motivo por el que le han recetado este medicamento, consulte con su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ruxolitinib Zentiva

Siga todas las instrucciones que le ha dado su médico cuidadosamente. Estas pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Ruxolitinib Zentiva
- si es alérgico a ruxolitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está embarazada o en periodo de lactancia (ver sección 2 “Embarazo, lactancia y anticonceptivos”)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ruxolitinib Zentiva si:
- tiene alguna infección. Puede ser necesario tratar la infección antes de iniciar el tratamiento con Ruxolitinib Zentiva
- ha tenido tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien que tiene o ha tenido tuberculosis. Su médico puede realizarle pruebas para ver si tiene tuberculosis o cualquier otra infección
- ha sufrido hepatitis B
- tiene problemas de riñón o tiene o ha tenido problemas de hígado, dado que su médico podría necesitar una dosis diferente de Ruxolitinib Zentiva
- ha tenido cáncer, en particular cáncer de piel
- tiene o ha tenido problemas cardíacos
- tiene más de 65 años. Los pacientes de 65 años o mayores pueden tener mayor riesgo de padecer problemas cardíacos, incluidos infarto de miocardio, y algunos tipos de cáncer
- usted fuma o ha fumado en el pasado

Informe a su médico o farmacéutico durante el tratamiento con Ruxolitinib Zentiva si:
- presenta fiebre, escalofríos u otros síntomas de infecciones
- presenta tos crónica con esputo manchado con sangre, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso (estos pueden ser signos de tuberculosis)
- presenta alguno de los siguientes síntomas o si alguien cercano a usted nota que usted tiene alguno de estos síntomas: confusión o dificultad para razonar, pérdida de equilibrio o dificultad para caminar, falta de coordinación (torpeza), dificultad para hablar, disminución en la fuerza o debilidad en un lado de su cuerpo, visión borrosa y/o pérdida de visión. Estos pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede recomendarle pruebas adicionales y seguimiento)
- desarrolla erupción cutánea dolorosa con ampollas (estos son signos de herpes)

- tiene cualquier cambio en la piel. Esto puede requerir una observación más profunda, pues se han comunicado algunos tipos de cáncer (no melanoma)
- experimenta de forma repentina falta de aliento o dificultad para respirar, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón en las piernas o brazos, dolor o sensibilidad en las piernas, enrojecimiento o cambio de color en las piernas o brazos, pueden ser signos de que existen coágulos de sangre en las venas

Niños y adolescentes
Este medicamento no está indicado para su uso en niños o adolescentes menores de 18 años, con mielofibrosis o policitemia vera, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el receptor, ruxolitinib puede usarse en pacientes de 28 días o mayores. Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros deben utilizar otra forma farmacéutica adecuada para su edad. Pueden estar disponibles otros medicamentos que contienen ruxolitinib en forma de solución oral.

Otros medicamentos y Ruxolitinib Zentiva

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Mientras está tomando Ruxolitinib Zentiva no debe empezar a tomar un nuevo medicamento sin consultarlo primero con el médico que le recetó Ruxolitinib Zentiva. Esto incluye medicamentos con receta, medicamentos sin receta y derivados de plantas o medicina alternativa.

Es particularmente importante que mencione los medicamentos que contienen cualquiera de los siguientes principios activos, pues su médico puede necesitar ajustar su dosis de Ruxolitinib Zentiva.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones:
  - medicamentos utilizados para tratar enfermedades fúngicas (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol y voriconazol).
  - antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas (como claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, o eritromicina).
  - medicamentos para tratar infecciones virales, incluyendo infección de VIH/SIDA (como amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), medicamentos para tratar la hepatitis C (boceprevir, telaprevir).
- Un medicamento para tratar la depresión (nefazodona).
- Medicamentos para tratar la presión sanguínea elevada (hipertensión) y la opresión, pesadez o dolor en el pecho (angina pectoris crónica) (mibefradil o diltiazem).
- Un medicamento para tratar la acidez del estómago (cimetidina).
- Un medicamento para tratar enfermedad del corazón (avasimibe).
- Medicamentos utilizados para las convulsiones o ataques (fenitoina, carbamazepina o fenobarbital y otros antiepilépticos).
- Medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (rifabutina o rifampicina).
- Un derivado de plantas utilizado para tratar la depresión (hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

Comente con su médico si no está seguro, si lo antes descrito le aplica a usted.

Embarazo, lactancia y anticonceptivos

Embarazo
- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- No tome Ruxolitinib Zentiva durante el embarazo (ver sección 2 “No tome Ruxolitinib Zentiva”).

Lactancia
- No de el pecho mientras esté en tratamiento con Ruxolitinib Zentiva (ver sección 2 “No tome Ruxolitinib Zentiva”). Consulte a su médico.

Anticonceptivo
- No se recomienda tomar Ruxolitinib Zentiva en mujeres que podrían quedarse embarazadas y que no utilicen anticonceptivo. Comente con su médico sobre los anticonceptivos más apropiados para evitar quedarse embaraza mientras esté en tratamiento con Ruxolitinib Zentiva.
- Comente con su médico si se queda embarazada mientras está tomando Ruxolitinib Zentiva.

Conducción y uso de máquinas
Si presenta mareos después de tomar Ruxolitinib Zentiva, no debe conducir ni utilizar máquinas.

Ruxolitinib Zentiva contiene lactosa y sodio

Ruxolitinib Zentiva contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo tomar Ruxolitinib Zentiva

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de iniciar el tratamiento con Ruxolitinib Zentiva y durante el tratamiento, su médico le pedirá análisis de sangre para determinar la mejor dosis, para ver cómo responde al tratamiento y si Ruxolitinib Zentiva está presentando efectos adversos. Su médico puede necesitar ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento. Antes de empezar su tratamiento y durante el tratamiento con Ruxolitinib Zentiva, su médico comprobará que no tiene signos ni síntomas de infección.

Mielofibrosis
- Adultos: La dosis inicial recomendada en mielofibrosis es de 5 mg a 20 mg dos veces al día. La dosis máxima es 25 mg dos veces al día en adultos.

Policitemia vera
- Adultos: La dosis inicial recomendada en policitemia vera es de 10 mg dos veces al día. La dosis máxima es de 25 mg dos veces al día en adultos.

Enfermedad injerto contra receptor aguda y crónica
- Niños de 6 y menos de 12 años: La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día.
- Niños de 12 años y mayores y adultos: La dosis inicial recomendada es de 10 mg dos veces al día.

Pueden estar disponibles otros medicamentos que contienen ruxolitinib en forma de solución oral para niños menores de 6 años y pacientes que tienen problemas para tragar el comprimido entero.

Debe tomar Ruxolitinib Zentiva cada día a la misma hora, bien con comida o sin comida.

Su médico siempre le dirá exactamente cuántos comprimidos debe tomar de Ruxolitinib Zentiva.

Debe continuar tomando Ruxolitinib Zentiva durante el tiempo que le indique su médico.

Si toma más Ruxolitinib Zentiva del que debe
Si toma accidentalmente más Ruxolitinib Zentiva del que le ha recetado su médico, contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó tomar Ruxolitinib Zentiva
Si ha olvidado tomar Ruxolitinib Zentiva simplemente tome la próxima toma a la hora establecida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de efectos adversos de Ruxolitinib Zentiva son leves a moderados y generalmente desaparecen después de unos pocos días a pocas semanas de tratamiento.

Mielofibrosis y policitemia vera

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Busque atención médica inmediata antes de tomar la siguiente dosis si notara los siguientes efectos adversos graves:

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- cualquier signo de hemorragia en el estómago o intestino, como heces negras o con sangre, o vómitos con sangre
- hematomas inesperados y/o hemorragia, cansancio anormal, dificultad para respirar durante el ejercicio o en reposo, palidez inusual, o infecciones frecuentes – posibles síntomas de alteraciones en la sangre
- erupción dolorosa en la piel con ampollas – posibles síntomas de herpes (*herpes zoster*)
- fiebre, escalofríos u otros síntomas de infecciones
- nivel bajo de glóbulos rojos (*anemia*), nivel bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*) o nivel bajo de plaquetas (*trombocitopenia*)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- cualquier signo de hemorragia en el cerebro, como una alteración repentina del nivel de conciencia, dolor de cabeza persistente, adormecimiento, hormigueo, debilidad o parálisis

Otros efectos adversos con Ruxolitinib Zentiva
Otros posibles efectos adversos son los que se enumeran a continuación. Si sufre estos efectos adversos, hable con su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):
- nivel alto de colesterol o grasa en la sangre (*hipertrigliceridemia*)
- resultados alterados de la función hepática
- mareo
- dolor de cabeza
- infecciones del tracto urinario
- aumento de peso
- fiebre, tos, dificultad o dolor al respirar, pitos, dolor en el pecho al respirar – posibles síntomas de neumonía
- aumento de la presión arterial (*hipertensión*), que podría también ser la causa de mareos o dolores de cabeza
- estreñimiento

- niveles alto de la lipasa en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):
- bajos niveles de los tres tipos de células de la sangre – glóbulos rojos, glóbulos blancos y de plaquetas (*pancitopenia*)
- presencia de gases frecuente (*flatulencia*)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):
- tuberculosis
- infección recurrente de hepatitis B (que puede provocar que la piel y los ojos se amarilleen, la orina se coloree a marrón oscuro, dolor en el lado derecho del abdomen, fiebre y sensación de náuseas o malestar)

Enfermedad injerto contra receptor

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Busque atención médica inmediata antes de tomar la siguiente dosis si notara los siguientes efectos adversos graves:

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- signos de infección con fiebre asociada con:
  - dolor muscular, enrojecimiento de la piel y/o dificultad para respirar (infección por *cytomegalovirus*)
  - dolor al orinar (infección del tracto urinario)
  - frecuencia cardíaca rápida, confusión y respiración rápida (sepsis, que es una enfermedad asociada a una infección y una inflamación generalizada)
- infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca
- hemorragia espontánea o hematomas – posibles síntomas de trombocitopenia causada por los niveles bajos de plaquetas

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):
- dolor de cabeza
- presión arterial alta (hipertensión)
- resultados anormales de los análisis de sangre:
  - niveles altos de lipasa y/o amilasa
  - niveles altos de colesterol
  - funcionamiento del hígado anormal
  - aumento de los niveles en sangre de la enzima del músculo (aumento de creatina fosfoquinasa en sangre)
  - niveles elevados de la creatinina, una enzima indicadora de que sus riñones no funcionan adecuadamente
  - recuentos bajos de los tres tipos de células sanguíne: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)
- malestar (náuseas)
- cansancio, fatiga, palidez – posibles síntomas de anemia causado por bajos niveles de células rojas en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):
- fiebre, dolor muscular, o dolor o dificultad para orinar, visión borrosa, tos, resfriado o dificultad para respirar – posibles síntomas de infección por el virus BK
- aumento de peso
- estreñimiento

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ruxolitinib Zentiva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o el blister después de "EXP".

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ruxolitinib Zentiva
El principio activo de Ruxolitinib Zentiva es ruxolitinib.
- Cada comprimido de 5 mg de Ruxolitinib Zentiva contiene 5 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 10 mg de Ruxolitinib Zentiva contiene 10 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 15 mg de Ruxolitinib Zentiva contiene 15 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 20 mg de Ruxolitinib Zentiva contiene 20 mg de ruxolitinib.

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona K30, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase
Ruxolitinib Zentiva 5 mg comprimidos son comprimidos redondos de color blanco a blanquecino con la inscripción "5" grabada en una cara y liso en la otra, con un diámetro de aproximadamente 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg comprimidos son comprimidos redondos de color blanco a blanquecino con la inscripción "10" grabada en una cara y liso en la otra, con un diámetro de aproximadamente 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg comprimidos son comprimidos oblongos de color blanco a blanquecino con la inscripción "15" grabada en una cara y liso en la otra, con un ancho de aproximadamente 7 mm y largo de aproximadamente 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg comprimidos son comprimidos oblongos de color blanco a blanquecino con la inscripción "20" grabada en una cara y liso en la otra, con un ancho de aproximadamente 7,4 mm y largo de aproximadamente 16,5 mm.

Los comprimidos de Ruxolitinib Zentiva se presentan en envases con blísteres PVC/PCTFE/PVC-Aluminio estándar o perforados unidosis.
- Tamaños de envase que contienen 14, 20, 56 o 196 comprimidos o envases múltiples que contienen 3 envases de 56 comprimidos en blísteres.
- Tamaños de envase que contienen 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 o 196 × 1 comprimidos o envases múltiples que contienen 3 envases de 56 × 1 comprimidos en blísteres perforados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

Responsable de la fabricación
Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia, BBG3000
Malta

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 530 107 59
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.