



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RUXOLITINIB

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la quinasa asociada a Janus (JAK).

**Código ATC:** L01EJ01.

### 3.1. Farmacodinamia

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

Las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios, como el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la PCR (proteína C-reactiva), que se asocian a síntomas generales en los sujetos con mielofibrosis disminuyen después del tratamiento con ruxolitinib. Los pacientes con mielofibrosis no se vuelven resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con ruxolitinib con el paso del tiempo. En los pacientes con policitemia vera las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios también disminuyen después del tratamiento con ruxolitinib. En un estudio minucioso del QT en sujetos sanos, no se hallaron indicios de que el ruxolitinib administrado en dosis únicas de hasta 200 mg (dosis supra terapéutica) prolongase el QT/QTc, lo cual indica que el fármaco no afecta la repolarización cardíaca.

### 3.2. Farmacocinética

El ruxolitinib se absorbió rápidamente después de la administración oral y alcanzó su concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) aproximadamente 1 hora después de la administración. La C<sub>max</sub> y la exposición total (AUC) medias del ruxolitinib aumentaron de forma proporcional a la dosis cuando se administraron dosis únicas de entre 5 y 200 mg. En los pacientes con mielofibrosis, el volumen aparente de distribución en el estado estacionario es de 53 - 65 L. *In vitro*, casi el 97% del ruxolitinib presente en concentraciones de interés clínico se fija a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Estudios *in vitro* indican que la enzima CYP3A4 es la principal responsable del metabolismo. El compuesto original es la forma predominante en el ser humano y representa cerca del 60% de las sustancias circulantes vinculadas al fármaco. Se han identificado dos metabolitos activos principales en el plasma de los sujetos sanos, que representan el 25% y el 11% del AUC original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos tomados en conjunto contribuyen al 18% de la farmacodinamia general del ruxolitinib.

Los estudios *in vitro* indican que el ruxolitinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es un inductor potente de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Tras la administración de una dosis oral única de [14C]-ruxolitinib a sujetos adultos sanos, la eliminación ocurrió predominantemente por vía metabólica, detectándose un 74% de radioactividad en la orina y un 22% en las heces. El fármaco inalterado representaba menos del 1% de la radioactividad total eliminada. La semivida de eliminación media del ruxolitinib es de 3 horas aproximadamente

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los órganos afectados asociados a la actividad farmacológica del ruxolitinib en los estudios de administración de dosis repetidas fueron la médula ósea, la sangre periférica y el tejido linfático. En los perros se apreciaron infecciones asociadas por lo general a la inmunodepresión.

En un estudio de telemetría en perros se apreciaron reducciones de la tensión arterial y aumentos de la frecuencia cardíaca, y en otro estudio de la función respiratoria en ratas se observó una disminución del volumen minuto. Los límites (basados en la C<sub>max</sub> del fármaco no unido a proteínas) con los no se produjeron efectos adversos en los estudios efectuados en perros y ratas fueron, respectivamente, 15,7 y 10,4 veces mayores que la máxima dosis humana recomendada (25 mg dos veces al día).

El ruxolitinib no fue teratogénico, pero se asoció a un incremento de pérdidas post implantes y a una disminución de los pesos fetales. No se observaron efectos sobre la fecundidad. En un estudio del desarrollo pre y posnatal, no se observaron efectos adversos en los índices de fecundidad ni en los parámetros de supervivencia, crecimiento y desarrollo embrionarios. El ruxolitinib no fue mutágeno ni clastogénico. Tampoco fue carcinógeno en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de los pacientes adultos con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), la mielofibrosis secundaria a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática

Tratamiento de los pacientes con policitemia vera resistentes o intolerantes a la hidroxiurea (hidroxicarbamida).



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### **Para la indicación de mielofibrosis**

Dosis inicial: 15 mg vía oral, dos veces al día, en los pacientes con cifras de trombocitos de entre 100.000 y 200.000/mm<sup>3</sup>, y de 20 mg dos veces al día, en los pacientes con cifras de trombocitos >200.000/mm<sup>3</sup>. En los pacientes con cifras de trombocitos de entre 50.000/mm<sup>3</sup> y 100.000/mm<sup>3</sup>. La dosis inicial máxima es de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela. Durante las cuatro primeras semanas de tratamiento no debe aumentarse la dosis inicial y pasado ese período puede aumentarse cada dos semanas (nunca con mayor frecuencia).

#### **Para el tratamiento de la policitemia vera**

Adultos: Dosis inicial: 10 mg dos veces al día.

La dosis inicial no deberá aumentarse durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y, en lo sucesivo, con frecuencia no mayor de dos semanas. La dosis se puede aumentar como máximo en 5 mg dos veces al día, hasta la dosis máxima de 25 mg dos veces al día

### 5.2. Dosis máxima

25 mg dos veces al día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min), la dosis inicial recomendada-basada en la cifra de plaquetas en los pacientes con mielofibrosis-debe reducirse un 50%. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal severa, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de insuficiencia renal severa mientras reciben el tratamiento deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas. Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis. Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con mielofibrosis en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas ulteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia. La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Insuficiencia hepática**

En los pacientes con insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse un 50%. Los pacientes diagnosticados de insuficiencia hepática mientras reciben ruxolitinib deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

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

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

La dosis máxima es de 25 mg dos veces al día. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento se deberá interrumpir si el recuento plaquetario es inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>, o si los niveles de hemoglobina son inferiores a 8 g/dL.

Tras la recuperación de los recuentos sanguíneos, la administración se puede reiniciar con 5 mg dos veces al día, y aumentar gradualmente en base a un control minucioso de los recuentos de células sanguíneas.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Pacientes con mielofibrosis:**

#### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuente: Infecciones urinarias.

Frecuente: Neumonía, herpes zóster.

Poco Frecuente: Tuberculosis.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuente: Anemia, trombocitopenia, neutropenia, hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastrointestinal, hematomas y otros sangrados).  
Frecuente: Hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal, otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia post quirúrgica y hematuria).

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuente: Aumento de peso, hipercolesterolemia.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Mareos, cefalea.

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuente: Flatulencia, estreñimiento.

## **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST).

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuente: Equimosis.

## **Pacientes con policitemia vera:**

### **Infecciones e infestaciones**

Frecuente: Infecciones urinarias, herpes zóster.  
Poco Frecuente: Tuberculosis.

## **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuente: Anemia, trombocitopenia, hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastrointestinal, hematomas), otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia post quirúrgica y hematuria).

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuente: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.  
Frecuente: Aumento de peso.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Mareos.

## **Trastornos vasculares**

Frecuente: Hipertensión.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Estreñimiento.

## Trastornos hepatobiliares

Muy frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST).

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

**Cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4**, la dosis diaria total de ruxolitinib debe reducirse aproximadamente un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día.

Al instaurar un inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de las magnitudes hemáticas y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas vinculadas a ruxolitinib.

Ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el AUC de ruxolitinib aumentó un 91% y la semivida se prolongó de 3,7 horas a 6,0 horas.

**Inhibidores leves o moderados de la CYP3A4:** Eritromicina (un inhibidor moderado del CYP3A4) en dosis de 500 mg dos veces al día durante cuatro días, produjo un aumento un 27% del AUC de ruxolitinib. No se recomienda el ajuste de la dosis de ruxolitinib cuando se administre junto con inhibidores leves o moderados del CYP3A4 (como la eritromicina).

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

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 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





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Se deben realizar hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se establezca la dosis y, después, cuando esté indicado clínicamente.

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

La dosis puede ajustarse en función de la seguridad y la eficacia. Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de trombocitos son menores que  $50.000/\text{mm}^3$  o las cifras absolutas de neutrófilos, inferiores a  $500/\text{mm}^3$ . En cuanto se hayan restablecido las cifras de trombocitos y de neutrófilos por encima de esos valores, el tratamiento puede reanudarse con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de trombocitos descienden por debajo de  $100.000/\text{mm}^3$ , considérese la posibilidad de reducir la dosis a fin de evitar la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia.

Si la eficacia se considera insuficiente y las cifras de trombocitos y de neutrófilos son satisfactorias, la dosis puede incrementarse en 5 mg como máximo dos veces al día. Durante las cuatro primeras semanas de tratamiento no debe aumentarse la dosis inicial y pasado ese período puede aumentarse cada dos semanas (nunca con mayor frecuencia).

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

En los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min), la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de trombocitos, debe reducirse un 50%.

Los pacientes en diálisis deben recibir una dosis única inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de trombocitos, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

Se debe supervisar con cuidado a los pacientes con diagnóstico de disfunción hepática y puede que sea preciso reducir la dosis del mismo para evitar las reacciones adversas.

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con ruxolitinib. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben ruxolitinib para detectar los signos



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con ruxolitinib no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron ruxolitinib como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales. Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por VHB tratados con ruxolitinib. Se desconoce el efecto de ruxolitinib sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

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

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) - carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel - en pacientes tratados con ruxolitinib. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas pre malignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

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

## **8.2. Embarazo**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## **8.3. Lactancia**

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

## **9. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Las dosis superiores a las dosis repetidas recomendadas se asocian a una mayor mielodepresión (p. ej., leucocitopenia, anemia y trombocitopenia).

### 10.2. Tratamiento

No se conoce ningún antídoto contra las sobredosis de ruxolitinib. Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2019