



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-3659-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 28 de Mayo de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000016-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000016-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RUXOLITINIB ORIENTAL y nombre/s genérico/s RUXOLITINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 07/04/2020 10:24:14, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/04/2020 10:24:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 15/01/2018 10:08:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 15/01/2018 10:08:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 15/01/2018 10:08:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 15/01/2018 10:08:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 15/01/2018 10:08:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 15/01/2018 10:08:30 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000016-18-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.05.26 15:09:00 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.28 15:09:14 -03:00

## Proyecto: información para el paciente

**Ruxolitinib Oriental 5 mg ruxolitinib comprimidos**  
**Ruxolitinib Oriental 15 mg ruxolitinib comprimidos**  
**Ruxolitinib Oriental 20 mg ruxolitinib comprimidos**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta.

**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.

### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Ruxolitinib Oriental y para qué se utiliza**

Ruxolitinib Oriental contiene el principio activo ruxolitinib.

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

#### **Cómo funciona Ruxolitinib Oriental**

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 Oriental 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 Oriental 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 Oriental 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.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona Ruxolitinib Oriental 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 Oriental

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 Oriental

- 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.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico quien decidirá si debe empezar el tratamiento con Ruxolitinib Oriental.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ruxolitinib Oriental

- si tiene alguna infección. Puede ser necesario tratar la infección antes de iniciar el tratamiento con Ruxolitinib Oriental. Es importante que informe a su médico si ha sufrido tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien que tiene o ha tenido tuberculosis o cualquier otra infección. Su médico puede realizarle pruebas para ver si tiene tuberculosis. Es importante que informe a su médico si ha sufrido hepatitis B.
- si tiene algún problema del riñón. Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Ruxolitinib Oriental.
- si tiene o ha tenido algún problema del hígado. Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Ruxolitinib Oriental.
- si está tomando otros medicamentos (ver también la sección «Toma de Ruxolitinib Oriental con otros medicamentos»).
- si ha tenido tuberculosis.
- si ha tenido cáncer en la piel.

Informe a su médico o farmacéutico durante el tratamiento con Ruxolitinib Oriental

- si presenta hematomas inesperados y/o hemorragia, cansancio inusual, dificultad para respirar durante el ejercicio o al descansar, piel anormalmente pálida, o infecciones frecuentes (estos son signos de trastornos sanguíneos).
- si presenta fiebre, escalofríos u otros síntomas de infecciones.
- si presenta tos crónica con esputo manchado con sangre, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso (estos pueden ser signos de tuberculosis).
- si 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).
- si desarrolla erupción cutánea dolorosa con ampollas (estos son signos de herpes).
- si nota cambios en la piel. Esto puede requerir una observación más profunda, pues se han comunicado algunos tipos de cáncer (no melanoma).

### Análisis de sangre

Antes de iniciar el tratamiento con Ruxolitinib Oriental, su médico le realizará un análisis de sangre para determinar la mejor dosis inicial para usted. Durante el tratamiento van a hacerle más análisis de sangre para que su médico pueda controlar la cantidad de células de sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) en su cuerpo y valorar cómo está respondiendo al tratamiento y si Ruxolitinib Oriental está teniendo un efecto no deseado sobre estas células. Su médico puede necesitar ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento. Antes de empezar su tratamiento y durante el tratamiento con Ruxolitinib Oriental, su médico comprobará que no tiene signos ni síntomas de infección. Su médico también comprobará regularmente su nivel de lípidos (grasas) en sangre.

### Interrupción del tratamiento con Ruxolitinib Oriental

Cuando deja de tomar Ruxolitinib Oriental, pueden aparecer de nuevo los síntomas de mielofibrosis. Su médico puede reducir gradualmente la cantidad de Ruxolitinib Oriental que toma cada día, antes de finalizar completamente el tratamiento.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no está indicado para su uso en niños o adolescentes menores de 18 años ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

### **Toma de Ruxolitinib Oriental con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es particularmente importante que mencione cualquiera de los siguientes medicamentos que contienen cualquiera de los siguientes principios activos, pues su médico puede necesitar ajustar su dosis de Ruxolitinib Oriental.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Ruxolitinib Oriental:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones. Estos incluyen medicamentos utilizados para tratar enfermedades fúngicas (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol y voriconazol), medicamentos utilizados para tratar algunos tipos de infecciones bacterianas (antibióticos 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).
- Nefazodona, un medicamento para tratar la depresión.
- Mibefradil o diltiazem, medicamentos para tratar la hipertensión y la angina pectoris crónica.
- Cimetidina, un medicamento para tratar la acidez del estómago.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Ruxolitinib Oriental:

- Avasimibe, un medicamento para tratar enfermedad del corazón.
- Fenitoina, carbamazepina o fenobarbital y otros antiepilépticos utilizados para las convulsiones o ataques.
- Rifabutina o rifampicina, medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (TB).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un derivado de plantas utilizado para tratar la depresión.

**Mientras está tomando Ruxolitinib Oriental no debe empezar a tomar un nuevo medicamento sin consultarlo primero con el médico que le ha prescrito Ruxolitinib Oriental. Esto incluye medicamentos con receta, medicamentos sin receta y derivados de plantas o medicamentos alternativos.**

### **Embarazo y lactancia**

No tome Ruxolitinib Oriental durante el embarazo. Comente con su médico sobre las medidas adecuadas que debe tomar para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Ruxolitinib Oriental.

Mientras esté tomando Ruxolitinib Oriental no debe dar el pecho. Informe a su médico si está en periodo de lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si presenta mareo después de tomar Ruxolitinib Oriental, no debe conducir ni utilizar máquinas.

### **Ruxolitinib Oriental contiene lactosa**

Ruxolitinib Oriental contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Ruxolitinib Oriental**

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.

La dosis de Ruxolitinib Oriental depende del recuento de células sanguíneas del paciente. Su médico medirá la cantidad de células en la sangre de su cuerpo y decidirá la mejor dosis para usted, especialmente si tiene problemas de hígado o riñón.

- La dosis inicial recomendada en mielofibrosis es de 15 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día, dependiendo de su recuento de células sanguíneas.
- 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.

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

Durante el tratamiento su médico le puede recomendar una dosis más baja o más alta si los resultados de los análisis muestran que es necesario, si tiene problemas en el hígado o riñón, o si también necesita tratamiento con otros medicamentos.

Si está en tratamiento con diálisis, tome o bien una única dosis de Ruxolitinib Oriental o bien dos dosis separadas, sólo los días de diálisis, después de que haya completado la diálisis. Su médico le informará si debe tomar una o dos dosis y cuántos comprimidos debe tomar en cada toma.

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

Debe continuar tomando Ruxolitinib Oriental durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento a largo plazo.

Su médico controlará periódicamente su situación para asegurar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene alguna pregunta sobre cuánto tiempo debe tomar Ruxolitinib Oriental, consulte con su médico o farmacéutico.

Si sufre algunos efectos adversos (p.ej. trastornos en la sangre), su médico puede decidir cambiar la cantidad de Ruxolitinib Oriental que tiene que tomar o le dirá que interrumpa su tratamiento con Ruxolitinib Oriental durante un tiempo.

#### **Si toma más Ruxolitinib Oriental del que debe**

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:(011) 4962-6666/2247**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

#### **Si olvidó tomar Ruxolitinib Oriental**

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

### **Si interrumpe el tratamiento con Ruxolitinib Oriental**

Si interrumpe el tratamiento con Ruxolitinib Oriental pueden reaparecer los síntomas relacionados con la mielofibrosis. Por lo tanto, no debe dejar de tomar Ruxolitinib Oriental sin comentarlo primero con su médico.

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, Ruxolitinib Oriental puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos. Algunos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes), algunos son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- cualquier signo de hemorragia en el cerebro, como una alteración repentina del nivel de conciencia, dolor de cabeza persistente, adormecimiento, hormigueo, debilidad o parálisis (frecuentes)
- cualquier signo de hemorragia en el estómago o intestino, como heces negras o con sangre, o vómitos con sangre (frecuentes)
- 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) (muy frecuentes)
- erupción dolorosa en la piel con ampollas (posibles síntomas de herpes (*herpes zoster*)) (frecuentes)
- fiebre, escalofríos u otros síntomas de infecciones (muy frecuentes)
- nivel bajo de glóbulos rojos (*anemia*), nivel bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*) o nivel bajo de plaquetas (*trombocitopenia*) (muy frecuentes)

Otros efectos adversos con Ruxolitinib Oriental

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- fiebre, tos, dificultad o dolor al respirar, pitos, dolor en el pecho al respirar (posibles síntomas de neumonía)
- presencia de gases frecuente (*flatulencia*)
- estreñimiento
- aumento en la presión arterial (*hipertensión*), que también puede ser la causa de mareos o dolores de cabeza

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- tuberculosis

### **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.

## 5. Conservación de Ruxolitinib Oriental

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

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

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

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 Oriental

- El principio activo de Ruxolitinib Oriental es ruxolitinib.
- Cada comprimido de 5 mg de Ruxolitinib Oriental contiene 5 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 15 mg de Ruxolitinib Oriental contiene 15 mg de ruxolitinib.
- Cada comprimido de 20 mg de Ruxolitinib Oriental contiene 20 mg de ruxolitinib.
- Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Celulosa polvo, Almidón glicolato sódico, Polivinilpirrolidona K30, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio.

Los comprimidos de Ruxolitinib Oriental se presentan en envases con blisters que contienen 60 comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILAN  
MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. República Argentina.

Director Técnico: Farm. Silvia A. Manuel.

Elaborado en: Laprida N° 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Fecha última revisión: 04/2020



FIorentino Mariana Yael  
CUIL 23341428629



Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
CUIT 30521298495  
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE PROSPECTO

### RUXOLITINIB ORIENTAL RUXOLITINIB 5 MG - 15 MG - 20 MG COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta.

#### FÓRMULAS CUALICUANTITATIVAS:

Cada comprimido contiene:

RUXOLITINIB ORIENTAL	5 MG	15 MG	20 MG
Ruxolitinib	5,00 mg	15,00 mg	20,00 mg
(Como Ruxolitinib fosfato)			
Lactosa monohidrato	104,85 mg	314,55 mg	419,40 mg
Celulosa polvo	34,95 mg	104,85 mg	139,80 mg
Almidón glicolato sódico	8,10 mg	24,30 mg	32,40 mg
Polivinilpirrolidona K30	3,00 mg	9,00 mg	12,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg	3,00 mg	4,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg	4,50 mg	6,00 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de proteínquinasa.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa,  
Cód. ATC: L01X E18

## DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

#### Mielofibrosis (MF)

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

### Posología y forma de administración

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

Antes de iniciar el tratamiento con Ruxolitinib Oriental 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 2-4 semanas, hasta que se estabilicen las dosis de Ruxolitinib Oriental, y posteriormente según esté indicado clínicamente (ver sección advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Posología

##### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en MF es de 15 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 200.000/mm<sup>3</sup> y de 20 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas >200.000/mm<sup>3</sup>. La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en PV es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Existe información limitada para recomendar una dosis inicial en pacientes con recuentos de plaquetas entre 50.000/mm<sup>3</sup> y <100.000/mm<sup>3</sup>. La dosis inicial máxima recomendada en estos pacientes es de 5 mg dos veces al día y al ajustar la dosis estos pacientes se deben controlar cuidadosamente.

##### Modificaciones de dosis

Las dosis se pueden ajustar en base a la seguridad y la eficacia. Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50.000/mm<sup>3</sup> o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 500/mm<sup>3</sup>. 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 por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a trombocitopenia. 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.

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.

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

#### Ajustes de dosis en caso de administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 o fluconazol

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 aproximadamente un 50% y administrarse dos veces al día (ver sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Evitar el uso concomitante de ruxolitinib con dosis diarias de fluconazol mayores a 200 mg.

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.

#### 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 y administrarse dos veces al día. La dosis inicial recomendada para pacientes con PV con insuficiencia renal grave es de 5 mg dos veces al día. Se debe controlar cuidadosamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con ruxolitinib en estos pacientes.

Existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis para pacientes con enfermedad renal avanzada (ERA) 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 ERA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15-20 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<sup>3</sup> y 200.000/mm<sup>3</sup> se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de >200.000/mm<sup>3</sup> 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 ERA 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 ERA 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 propiedades farmacocinéticas).

### *Insuficiencia hepática*

En pacientes 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. 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. Se puede ajustar la dosis de ruxolitinib para reducir el riesgo de citopenia.

### *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 Oriental en niños y adolescentes hasta 18 años de edad. No se dispone de datos (ver sección propiedades farmacodinámicas).

### Interrupción del tratamiento

El tratamiento 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.

### Forma de administración

Ruxolitinib Oriental 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.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Embarazo y lactancia.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Mielosupresión

El tratamiento con Ruxolitinib Oriental puede causar reacciones adversas hematológicas, incluyendo trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de iniciar el tratamiento con Ruxolitinib Oriental se tiene que realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. En pacientes con un recuento de plaquetas inferior a  $50.000/\text{mm}^3$  o un recuento absoluto de neutrófilos inferior a  $500/\text{mm}^3$  se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección posología y forma de administración).

Se ha observado que los pacientes con bajos recuentos de plaquetas ( $<200.000/\text{mm}^3$ ) 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 Oriental (ver secciones posología y forma de administración y reacciones adversas). Sin embargo, pueden necesitarse transfusiones de

plaquetas, según esté indicado clínicamente.

Los pacientes que desarrollen anemia pueden necesitar transfusiones de sangre. También pueden 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 Oriental.

La neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <500) fue generalmente reversible y se controló con la retirada temporal de Ruxolitinib Oriental (ver ver secciones posología y forma de administración y reacciones adversas).

Se deben controlar los hemogramas completos según esté indicado clínicamente y ajustar la dosis según se requiera (ver secciones posología y forma de administración y reacciones adversas).

### Infecciones

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

Se ha notificado tuberculosis en pacientes tratados con Ruxolitinib Oriental. 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 Oriental 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. Se desconoce el efecto de Ruxolitinib Oriental sobre la replicación viral en pacientes con infección crónica por 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 Oriental. 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.

### Cáncer de piel no melanoma

Se han notificado casos de cánceres 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 estos pacientes tenían antecedentes de tratamiento prolongado con hidroxiurea y CPNM previo o lesiones de piel premalignas. No se ha establecido una relación causal con ruxolitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel en pacientes con un riesgo aumentado de sufrir cáncer de piel.

### Anormalidades lipídicas/elevaciones

El tratamiento con Ruxolitinib Oriental 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.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal grave se debe reducir la dosis inicial de Ruxolitinib Oriental. La dosis inicial en pacientes con MF con enfermedad renal en fase terminal en hemodiálisis se debe basar en los recuentos de plaquetas (ver sección posología y forma de administración). 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 (ver secciones posología y forma de administración y propiedades farmacocinéticas).

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática la dosis inicial de Ruxolitinib Oriental se debe reducir aproximadamente un 50%. Las posteriores modificaciones de dosis se deben basar en la seguridad y eficacia del medicamento (ver secciones posología y forma de administración y propiedades farmacocinéticas).

### Interacciones

Si se administra Ruxolitinib Oriental junto con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 (p.ej. fluconazol), la dosis de Ruxolitinib Oriental se debe reducir un 50% aproximadamente, y administrarse dos veces al día (para la frecuencia de monitorización ver secciones posología y forma de administración e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No se ha estudiado el uso concomitante de tratamientos citorreductores o de factores de crecimiento hematopoyéticos con Ruxolitinib Oriental. Se desconoce la seguridad y la eficacia de esta administración conjunta (ver sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### Efectos de retirada

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

## 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 posología y forma de administración).

#### 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 posología y forma de administración).

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.

##### Factores de crecimiento hematopoyéticos

No se ha estudiado el uso concomitante de factores de crecimiento hematopoyéticos y ruxolitinib. Se desconoce si la inhibición de la quinasa asociada a Janus (JAK) debida a ruxolitinib reduce la eficacia de los factores de crecimiento hematopoyéticos o si los factores de crecimiento hematopoyéticos afectan la eficacia de ruxolitinib (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

##### Tratamientos citorreductores

No se ha estudiado el uso concomitante de tratamientos citorreductores y ruxolitinib. Se desconoce la eficacia y seguridad de esta administración conjunta (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Ruxolitinib Oriental 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 datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Como medida de precaución, está contraindicado el uso de Ruxolitinib Oriental durante el embarazo (ver sección contraindicaciones).

##### Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ruxolitinib Oriental. En caso de embarazo durante el tratamiento con Ruxolitinib Oriental, 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 datos preclínicos sobre seguridad).

## Lactancia

No se debe utilizar Ruxolitinib Oriental durante la lactancia (ver sección contraindicaciones) 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 datos preclínicos sobre seguridad).

## 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.

### **1.1 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **1.2 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad se basó en un total de 982 pacientes (con MF o PV) tratados con Ruxolitinib Oriental en ensayos de fase 2 y 3.

#### Mielofibrosis

En el periodo aleatorizado de los dos estudios pivotaes, COMFORT-I y COMFORT-II, la duración mediana de exposición a Ruxolitinib Oriental fue de 10,8 meses (intervalo 0,3 a 23,5 meses). La mayoría de pacientes (68,4%) recibieron tratamiento durante al menos 9 meses. De los 301 pacientes, 111 (36,9%) tenían un recuento de plaquetas inicial de entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 200.000/mm<sup>3</sup> y 190 pacientes (63,1%) tenían un recuento de plaquetas inicial de >200.000/mm<sup>3</sup>.

En estos ensayos clínicos, se observó la suspensión del tratamiento debida a acontecimientos adversos, independientemente de la causalidad, en un 11,3% de los pacientes.

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 (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

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

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hematomas (21,3%), mareo (15,3%) y cefalea (14,0%).

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicos más frecuentes fueron elevación de alanino aminotransferasa (27,2%), elevación de aspartato aminotransferasa (19,9%) e hipercolesterolemia (16,9%). En los ensayos clínicos de fase 3 en MF no se observaron casos de grado 3 o 4 de hipercolesterolemia ni de elevación de aspartato aminotransferasa ni tampoco aumentos de alanino aminotransferasa de grado 4 CTCAE.

#### Seguridad a largo plazo:

Los datos de seguridad a largo plazo de dos estudios pivotaes de fase 3 estudiaron a 457 pacientes con MF tratados con ruxolitinib, incluidos pacientes que desde el principio fueron aleatorizados a ruxolitinib (n=301, exposición de 0,3-68,1 meses, mediana de exposición 33,4 meses) y pacientes tratados con ruxolitinib que provenían de tratamientos de control (n=156, exposición de 0,5-59,8 meses, mediana de exposición 25,0 meses). La frecuencia acumulada de reacciones adversas en estos estudios aumentó de forma proporcional al aumento del tiempo de seguimiento. Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a las reacciones adversas.

#### Policitemia vera

Se evaluó la seguridad de Ruxolitinib Oriental en 184 pacientes con PV en dos ensayos abiertos, aleatorizados y controlados, el estudio RESPONSE de fase 3 y el estudio RESPONSE 2 de fase 3b. Las reacciones adversas al medicamento detalladas a continuación reflejan el periodo aleatorizado del estudio (hasta la semana 32 en el estudio RESPONSE y hasta la semana 28 en el estudio RESPONSE 2) con la correspondiente exposición a ruxolitinib y al Mejor Tratamiento Disponible (MTD). La mediana de duración de exposición a Ruxolitinib Oriental durante los periodos aleatorizados de los estudios fueron de 7,85 meses (rango 0,03 a 7,85 meses).

Se observó suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos, independientemente de la causalidad, en un 2,2% de los pacientes.

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado CTCAE) incluyeron anemia (40,8%) y trombocitopenia (16,8%). Se notificaron casos de anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 CTCAE en un 1,1% o 3,3% respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron mareo (9,2%), estreñimiento (8,7%) e hipertensión (6,5%).

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron aumento de aspartato aminotransferasa (26,1%) aumento de alanino aminotransferasa (22,3%) e hipercolesterolemia (20,7%). Estas fueron todas de grados 1 y 2 CTCAE con la excepción de un acontecimiento de aumento de alanino aminotransferasa de grado 3 CTCAE.

Se estudió la seguridad a largo plazo a partir de los datos de dos estudios fase 3 de los pacientes aleatorizados inicialmente a ruxolitinib (n=184; exposición: 0,03 a 43,5 meses; mediana de exposición: 18,9 meses) y de los pacientes que recibieron ruxolitinib después de cambiarse de los tratamientos de control (n=149; exposición: 0,2 a 33,5 meses; mediana de exposición: 12,0 meses): con una mayor exposición, la frecuencia acumulada de los efectos adversos aumentó, pero no hubo ningún nuevo hallazgo. Al ajustar por exposición, las tasas de efectos adversos fueron generalmente comparables con los observados durante los periodos comparativos de los estudios aleatorizados.

#### Tabla de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

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 y grado 4 = amenaza para la vida.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos (Tabla 1) se encuentran listadas según el sistema MedDRA de clasificación de órganos. 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1** Categoría de frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas en los ensayos de fase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Reacción adversa al medicamento	Categoría de frecuencia para pacientes con MF	Categoría de frecuencia para pacientes con PV
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infecciones del tracto urinario <sup>a,d</sup>	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía	Frecuente	-
Herpes zoster <sup>a,d</sup>	Frecuente	Frecuente
Sepsis	Frecuente	-
Tuberculosis <sup>c</sup>	Poco frecuente	-
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático<sup>b,d</sup></b>		
Anemia <sup>b</sup>	-	-
Grado 4 CTCAE <sup>c</sup> ( $<6,5\text{g/dl}$ )	Muy frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE <sup>c</sup> ( $<8,0 - 6,5\text{g/dl}$ )	Muy frecuente	Poco frecuente
Cualquier grado CTCAE <sup>c</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia <sup>b</sup>		
Grado 4 CTCAE <sup>c</sup> ( $<25.000/\text{mm}^3$ )	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE <sup>c</sup> ( $50.000 - 25.000/\text{mm}^3$ )	Frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE <sup>c</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia <sup>b</sup>		
Grado 4 CTCAE <sup>c</sup> ( $<500/\text{mm}^3$ )	Frecuente	-
Grado 3 CTCAE <sup>c</sup> ( $<1.000 - 500/\text{mm}^3$ )	Frecuente	-
Cualquier grado CTCAE <sup>c</sup>	Muy frecuente	-
Hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastrointestinal, hematomas y otros sangrados)	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia intracraneal	Frecuente	-
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	-
Hematomas	Muy frecuente	Muy frecuente

Otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia post quirúrgica y hematuria)	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Aumento de peso <sup>a</sup>	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia <sup>b</sup> Grados 1 y 2 CTCAE <sup>c</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia <sup>b</sup> Grado 1 CTCAE <sup>c</sup>	-	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo <sup>a</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea <sup>a</sup>	Muy frecuente	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Flatulencia <sup>a</sup>	Frecuente	-
Estreñimiento <sup>a</sup>	-	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de alanino aminotransferasa <sup>b</sup>		
Grado 3 CTCAE <sup>c</sup> (> 5x – 20 x ULN)	Frecuente	Poco frecuente
Cualquier grado CTCAE <sup>c</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa <sup>b</sup>		
Cualquier grado CTCAE <sup>c</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión <sup>a</sup>	-	Muy frecuente
<sup>a</sup> La frecuencia está basada en datos de acontecimientos adversos. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un individuo con múltiples casos de una reacción adversa al medicamento (RAM) se cuenta sólo una vez en esta categoría de RAM.</li> <li>- Las RAMs notificadas se observan durante el tratamiento o hasta 28 días después de la fecha de finalización del tratamiento.</li> </ul> <sup>b</sup> La frecuencia está basada en valores de laboratorio. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un individuo con múltiples casos de una RAM se cuenta sólo una vez en esta categoría de RAM.</li> <li>- Las RAMs notificadas se observan durante el tratamiento o hasta 28 días después de la fecha de finalización del tratamiento.</li> </ul> <sup>c</sup> “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = amenaza vital <sup>d</sup> Estas RAMs se comentan en el texto. <sup>e</sup> La frecuencia está basada en todos los pacientes expuestos a ruxolitinib en los ensayos clínicos (N=4755)		

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 advertencias y precauciones especiales de empleo).

## 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 Oriental 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 brazo de Ruxolitinib Oriental y de 41,1% en el brazo del mejor tratamiento disponible.

En el periodo aleatorizado de los ensayos pivotaes, 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%.

### 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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> a 200.000/mm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> (64,2% frente a 38,5%).

En el periodo aleatorizado de los ensayos pivotaes, 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%).

### 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 del ensayo pivotal en pacientes con PV, se notificó neutropenia en tres pacientes (1,6%) de los cuales un paciente desarrolló una neutropenia de grado 4 CTCAE.

### Hemorragia

En los estudios pivotaes de fase 3 en MF se notificaron reacciones de hemorragia (incluyendo intracraneal y gastrointestinal, hematomas y otros eventos hemorrágicos) en un 32,6% de pacientes expuestos a ruxolitinib en un 23,2% de pacientes expuestos a tratamientos de referencia (placebo o mejor tratamiento disponible). La frecuencia de reacciones de grado 3-4 fue similar para pacientes tratados con ruxolitinib o con tratamientos de referencia (4,7% frente a 3,1%). La mayoría de

pacientes con reacciones de hemorragia 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 otras reacciones hemorrágicas (incluyendo eventos como epistaxis, hemorragia postoperatoria y hematuria) en un 13,3% de pacientes tratados con ruxolitinib y un 10,3% tratados con tratamientos de referencia.

En el periodo comparativo de los estudios de fase 3 en pacientes con PV, se notificaron acontecimientos 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 el mejor tratamiento disponible en el estudio RESPONSE y en un 12% de los pacientes tratados con el mejor tratamiento disponible 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 el mejor tratamiento disponible en el estudio RESPONSE y en un 2,7% de los pacientes tratados con el mejor tratamiento disponible en el estudio RESPONSE 2. No se notificaron hemorragias intracraneales o gastrointestinales en pacientes tratados con ruxolitinib. Un paciente tratado con ruxolitinib presentó un evento hemorrágico de grado 3 (hemorragia post quirúrgica); no se notificó ninguna hemorragia de grado 4. Se notificaron otros acontecimientos hemorrágicos (incluyendo eventos como epistaxis, hemorragia post-quirúrgica, sangrado gingival) en un 8,7% de los pacientes tratados con ruxolitinib, en un 6,3% de los pacientes tratados con el mejor tratamiento disponible en el estudio RESPONSE y en un 6,7% de los pacientes tratados con el mejor tratamiento disponible en el estudio RESPONSE 2.

#### Infecciones

En los estudios pivotaes 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 ensayo pivotal 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 postherpética de grado 3 CTCAE entre los pacientes con PV.

#### Aumento de la presión arterial sistólica

En los ensayos clínicos pivotaes 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 0-2 mmHg con ruxolitinib frente a una disminución de 2-5 mmHg en el brazo 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 brazo de ruxolitinib frente a una disminución de 2 mmHg en el brazo de MTD.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2 (valores

CI<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> de 80-320 nM.

#### 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 TNF $\alpha$ , 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 cardíaca.

#### 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.

El ensayo COMFORT-I fue un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 309 pacientes que eran resistentes al tratamiento disponible o bien no eran candidatos a recibirlo. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de  $\geq 35\%$  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  $\geq 35\%$  en el volumen del bazo respecto al inicio, la proporción de pacientes que presentaron una reducción  $\geq 50\%$  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 mejor tratamiento disponible. En el brazo de mejor tratamiento disponible el 47% de los pacientes recibieron hidroxiurea y el 16% de los pacientes recibió glucocorticoides. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de  $\geq 35\%$  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  $\geq 35\%$  en el volumen del bazo respecto al inicio en la semana 24 y la duración del mantenimiento de una reducción de  $\geq 35\%$  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 brazos de tratamiento.

**Tabla 2** Porcentaje de pacientes con una reducción  $\geq 35\%$  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 tratamiento disponible (N=72)
Puntos de tiempo	Semana 24		Semana 48	
Número (%) de pacientes con una reducción $\geq 35\%$ 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  $\geq 35\%$  en el volumen del bazo (Tabla 2) respecto al inicio independientemente de la presencia o ausencia de la mutación JAK2V617F o del subtipo de enfermedad (MF primaria, MF secundaria a policitemia vera, MF secundaria a trombocitopenia esencial).

**Tabla 3** Porcentaje de pacientes con una reducción  $\geq 35\%$  en el volumen del bazo respecto al inicio por estado mutacional de JAK (grupo de seguridad)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		Mejor tratamiento 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 $\geq 35\%$ 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 ( $\geq 35\%$  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  $\geq 50\%$  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 brazo 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 brazo 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 brazo 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 mejor tratamiento disponible (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 brazo de ruxolitinib se obtuvieron principalmente por los resultados obtenidos en los subgrupos de post policitemia vera y post trombocitemia esencial.

En el ensayo COMFORT-II, después de una mediana de seguimiento 55,9 meses, la tasa de mortalidad en los pacientes aleatorizados al brazo de ruxolitinib fue del 40,4% (59 de 146 pacientes) frente al 47,9% (35 de 73 pacientes) en los pacientes aleatorizados al mejor tratamiento disponible (MTD). Se redujo el riesgo de muerte en un 33% en el brazo de ruxolitinib comparado con el grupo del 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 brazo de ruxolitinib y 112 pacientes al brazo 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. El 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 brazos de tratamiento. La mediana de edad fue 60 años (intervalo 33 a 90 años). Los pacientes en el brazo 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.

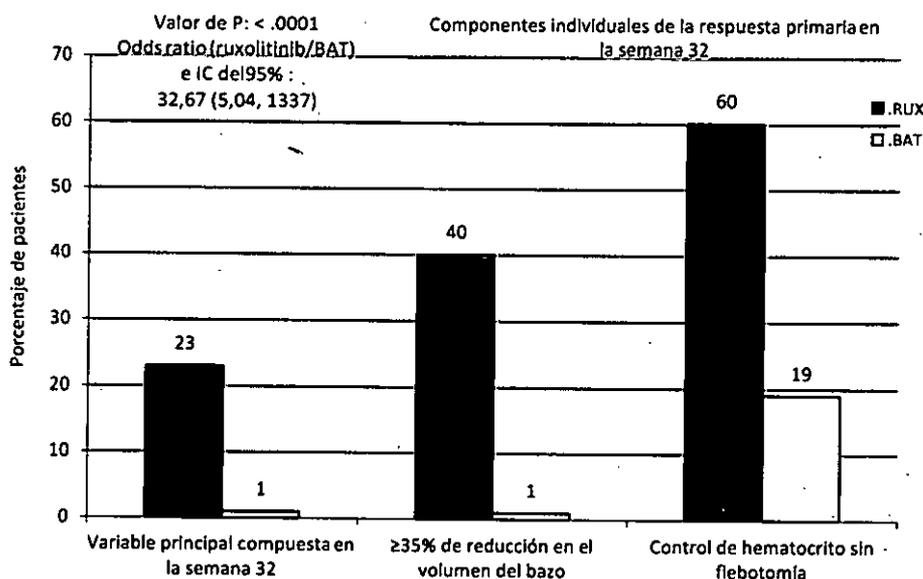
La variable principal compuesta fue la proporción de pacientes que alcanzaron una ausencia de elegibilidad de flebotomía (control de HCT) y una reducción en el volumen del bazo respecto al inicio

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 principal compuesta y cada uno de sus componentes individuales. Significativamente más pacientes tratados con Ruxolitinib Oriental (23%) alcanzaron una respuesta primaria ( $p < 0,0001$ ) comparado con el MTD (0,9%). Se alcanzó un control del hematocrito en un 60% de los pacientes en el brazo de Ruxolitinib comparado con un 18,8% en el brazo de MTD y se alcanzó una reducción de  $\geq 35\%$  en el volumen del bazo se alcanzó en un 40% de pacientes en el brazo de Ruxolitinib comparado con el 0,9% en el brazo 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 principal y los componentes de la variable principal en la semana 32



Se evaluó la sintomatología 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  $\geq 50\%$  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, sólo en el brazo de Ruxolitinib. En este brazo, el 83% de los pacientes estaban todavía en tratamiento en el momento de corte de la semana 80. De los pacientes que lograron una respuesta primaria en la semana 32, el 80% mantuvo su respuesta durante al menos 48 semanas después de la respuesta inicial.

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 principal 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 brazo de Ruxolitinib frente 18,7% en el brazo de mejor tratamiento disponible). 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 brazo Ruxolitinib frente 5,3% en el brazo de mejor tratamiento disponible).

## 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 5-200 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. 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 [<sup>14</sup>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. 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.

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ruxolitinib Oriental en pacientes pediátricos.

##### 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 posología y forma de administración). 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 (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda una reducción de dosis de aproximadamente un 50% en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección posología y forma de administración).

### 1.3 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 cardíaco 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  $\geq 5$  mg/kg/día cuando el tratamiento comenzó el día 7 tras el nacimiento (comparable al recién nacido humano) y a  $\geq 15$  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  $\geq 30$  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 post-implantación 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 postnatal, 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 clástogénico. Ruxolitinib no fue carcinogénico en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2.

#### Sobredosis

No se conoce ningún antídoto contra la sobre dosificación de Ruxolitinib. Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg con una tolerabilidad aguda aceptable.

Las dosis superiores a las dosis repetidas recomendadas se asocian a una mayor mielo depresión (por ejemplo leucopenia, anemia y trombocitopenia). Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros

Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

#### PRESENTACIONES:

Ruxolitinib Oriental 5 mg: Blisters Aluminio-Aluminio conteniendo 60 comprimidos.

Ruxolitinib Oriental 15 mg: Blisters Aluminio-Aluminio conteniendo 60 comprimidos.

Ruxolitinib Oriental 20 mg: Blisters Aluminio-Aluminio conteniendo 60 comprimidos.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA  
MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. República Argentina.

Director Técnico: Farm. Silvia A. Manuel.

Elaborado en: Laprida N° 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Fecha última revisión:04/2020

  
anmat

FIorentino Mariana Yael  
CUIL 23341428629

  
anmat

Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
CUIT 30521298495  
Presidencia

  
anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 5 MG  
COMPRIMIDOS**

**RÓTULO ENVASE PRIMARIO**

**PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO**

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 5 MG  
COMPRIMIDOS**

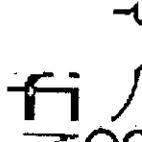
TEXTO EN BLISTERS:

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 5 MG  
COMPRIMIDOS**

LOTE:

VENCIMIENTO:

  
anmat  
LOPEZ Carlos Norberto  
CUIL 20149236369

   
anmat  
Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
Presidencia

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 15 MG  
COMPRIMIDOS**

**RÓTULO ENVASE PRIMARIO**

**PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO**

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 15 MG  
COMPRIMIDOS**

TEXTO EN BLISTERS:

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 15 MG  
COMPRIMIDOS**

LOTE:

VENCIMIENTO:



LOPEZ Carlos Norberto  
CUIL 20149236369



Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
Presidencia



*Limeres*  
LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 20 MG  
COMPRIMIDOS**

**RÓTULO ENVASE PRIMARIO**

**PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO**

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 20 MG  
COMPRIMIDOS**

TEXTO EN BLISTERS:

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 20 MG  
COMPRIMIDOS**

LOTE:

VENCIMIENTO:



LOPEZ Carlos Norberto  
CUIL 20149236369



Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
Presidencia

anmat  
*Luzmila*

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 5 MG  
COMPRIMIDOS**

**RÓTULO ENVASE SECUNDARIO**

# PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

## RUXOLITINIB ORIENTAL RUXOLITINIB 5 MG COMPRIMIDOS

Industria Argentina  
archivada

Venta

bajo

receta

### FÓRMULAS CUALICUANTITATIVAS

Ruxolitinib	5,00 mg
(Como Ruxolitinib fosfato)	
Lactosa monohidrato	104,85 mg
Celulosa polvo	34,95 mg
Almidón glicolato sódico	8,10 mg
Polivinilpirrolidona K30	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg

**PRESENTACIÓN:** Blisters Aluminio-Aluminio conteniendo 60 comprimidos.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA  
RECETA**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS  
NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. República Argentina.

Director Técnico: Carlos Norberto López – Farmacéutico.

Elaborado en: Laprida 43 - Buenos Aires – República Argentina

Rev: 11/2017

  
anmat

LOPEZ Carlos Norberto  
CUIL 20149236369



  
anmat

Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
Presidencia

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 15 MG  
COMPRIMIDOS**

**RÓTULO ENVASE SECUNDARIO**

# PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

## RUXOLITINIB ORIENTAL RUXOLITINIB 15 MG COMPRIMIDOS

Industria Argentina  
archivada

Venta

bajo

receta

### FÓRMULAS CUALICUANTITATIVAS

Ruxolitinib	15,00mg
(Como Ruxolitinib fosfato)	
Lactosa monohidrato	314,55mg
Celulosa polvo	104,85mg
Almidón glicolato sódico	24,30mg
Polivinilpirrolidona K30	9,00mg
Dióxido de silicio coloidal	3,00mg
Estearato de magnesio	4,50mg

**PRESENTACIÓN:** Blisters Aluminio-Aluminio conteniendo 60 comprimidos.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA  
RECETA**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS  
NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. Republica Argentina.

Director Técnico: Carlos Norberto López – Farmacéutico.

Elaborado en: Laprida 43 – Buenos Aires – República Argentina

Rev: 11/2017

  
anmat

LOPEZ Carlos Norberto  
CUIL 20149236369



  
fi  
anmat

Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
Presidencia

LIMERES Manuel Rodolf  
CUIL 20047031932

**RUXOLITINIB ORIENTAL  
RUXOLITINIB 20 MG  
COMPRIMIDOS**

**RÓTULO ENVASE SECUNDARIO**

# PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

## RUXOLITINIB ORIENTAL RUXOLITINIB 20 MG COMPRIMIDOS

Industria Argentina  
archivada

Venta

bajo

receta

### FÓRMULAS CUALICUANTITATIVAS

Ruxolitinib	20,00 mg
(Como Ruxolitinib fosfato)	
Lactosa monohidrato	419,40 mg
Celulosa polvo	139,80 mg
Almidón glicolato sódico	32,40 mg
Polivinilpirrolidona K30	12,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg

**PRESENTACIÓN:** Blisters Aluminio-Aluminio conteniendo 60 comprimidos.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA  
RECETA**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS  
NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. República Argentina.

Director Técnico: Carlos Norberto López – Farmacéutico.

Elaborado en: Laprida 43 – Buenos Aires – República Argentina

REv: 11/2017



LOPEZ Carlos Norberto  
CUIL 20149236369



Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.  
Presidencia

anmat  
*[Handwritten signature]*

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

4 de Junio de 2020

**DISPOSICIÓN N° 3659**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59210**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000016-18-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troqueles

RUXOLITINIB 5 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO 6,6 mg - COMPRIMIDO

66120

RUXOLITINIB 15 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO 19,8 mg - COMPRIMIDO

66121

RUXOLITINIB 20 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO 26,4 mg - COMPRIMIDO

66122



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 859  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 04 DE JUNIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 3659

ANEXO

## CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59210

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

N° de Legajo de la empresa: 4443

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RUXOLITINIB ORIENTAL

Nombre Genérico (IFA/s): RUXOLITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
RUXOLITINIB 5 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO 6,6 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 104,85 mg NÚCLEO 1
CELULOSA EN POLVO 34,95 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8,1 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 3 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: **SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO**

Envase Primario: **BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC**

Contenido por envase primario: **10 COMPRIMIDOS POR BLISTER**

Accesorios: **No corresponde**

Contenido por envase secundario: **ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS**

Presentaciones: **60**

Período de vida útil: **24 MESES**

Forma de conservación: **Desde 15° C hasta 30° C**

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

**FORMA RECONSTITUIDA**

Tiempo de conservación: **No corresponde**

Forma de conservación, desde: **No corresponde** Hasta: **No corresponde**

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

Condición de expendio: **BAJO RECETA ARCHIVADA**

Código ATC: **L01XE18**

Acción terapéutica: **Inhibidor de proteínquinasa**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mielofibrosis (MF) Ruxolitinib Oriental 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 Oriental está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Nombre comercial: RUXOLITINIB ORIENTAL

Nombre Genérico (IFA/s): RUXOLITINIB

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
RUXOLITINIB 15 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO 19,8 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 314,55 mg NÚCLEO 1 CELULOSA EN POLVO 104,85 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 24,3 mg NÚCLEO 1 POLIVINILPIRROLIDONA K 30 9 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 4,5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE18

Acción terapéutica: Inhibidor de proteínquinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mielofibrosis (MF) Ruxolitinib Oriental 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 Oriental está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RUXOLITINIB ORIENTAL

Nombre Genérico (IFA/s): RUXOLITINIB

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

RUXOLITINIB 20 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO 26,4 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 419,4 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA EN POLVO 139,8 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 32,4 mg NÚCLEO 1  
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 12 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE18

Acción terapéutica: Inhibidor de proteinquinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mielofibrosis (MF) Ruxolitinib Oriental 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 Oriental está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000016-18-6



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA