



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-9957-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000208-23-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000208-23-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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, 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 y el Plan de Gestión de Riesgo 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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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 RISPROX 10 - RISPROX 15 - RISPROX 20 - RISPROX 5 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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 04/04/2023 10:52:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 04/04/2023 10:52:19 .

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.- Establécese que la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 05/09/2023 15:47:07 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000208-23-2

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.17 14:47:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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



PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos

RISPROX 20

RUXOLITINIB 20 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Lote – Vencimiento

Composición:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 20 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 285,8 mg, Celulosa microcristalina 273,4 mg, Almidón glicolato de sodio 19,2 mg, Hidroxipropilcelulosa 12,8 mg, Povidona K30 12,8 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,4 mg, Estearato de magnesio 3,2 mg

Posología y Modo de uso: Ver prospecto interno

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

Conservar en su envase original, a temperatura inferior a 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (CP B1619IEA) – Garín – Pdo. de Escobar –

Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Tel.: 03327-452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

RISPROX 5-10-15-20

RUXOLITINIB 5, 10, 15, 20 mg

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el 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.
- 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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Risprox y para qué se utiliza

Risprox contiene el principio activo Ruxolitinib.

Risprox contiene el principio activo ruxolitinib.

Risprox 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.

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

Risprox también se usa para tratar a niños de 12 años o mayores y a adultos con enfermedad del injerto contra receptor (EICR). Hay dos formas de EICR: una forma temprana llamada EICR aguda que generalmente se desarrolla poco después del trasplante y puede afectar a la piel, al hígado y al tracto gastrointestinal, y otra forma llamada EICR crónica, que se desarrolla más tarde, normalmente de semanas a meses después del trasplante. Con la EICR crónica, casi cualquier órgano puede verse afectado.

Cómo funciona Risprox

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), Risprox 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. Risprox 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.

Risprox puede aliviar los síntomas, reducir el tamaño del bazo y el volumen de glóbulos rojos producidos en los pacientes con policitemia vera, mediante un bloqueo selectivo de unas enzimas denominadas Quinasas Asociadas a Janus (JAK1 y JAK2), y por tanto reducir potencialmente el riesgo de complicaciones sanguíneas o vasculares graves.

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Risprox

No tome Risprox:

- Si es alérgico (hipersensible) al ruxolitinib o a cualquiera de los componentes de Risprox incluidos en la composición del medicamento, punto 6.
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Risprox

- si tiene alguna infección. Puede ser necesario tratar la infección antes de iniciar el tratamiento con Risprox. 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 Risprox.

- si tiene o ha tenido algún problema del hígado. Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Risprox.

- si está tomando otros medicamentos (ver también la sección «Toma de Risprox con otros medicamentos»).

- si ha tenido tuberculosis.

- si ha tenido cáncer en la piel

Informe a su médico durante el tratamiento con Risprox:

- 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 Risprox, 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 Risprox 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 Risprox, su médico comprobará que no tiene signos ni síntomas de infección. Su médico también comprobará regularmente su nivel de lípidos (grasas) en sangre.

Niños y adolescentes

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

Para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el receptor, Risprox puede usarse en pacientes de 12 años o mayores.

Toma de Risprox 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 Risprox.

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

- 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 Risprox:

- 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 Risprox no debe empezar a tomar un nuevo medicamento sin consultarlo primero con el médico que le ha prescrito Risprox. Esto incluye medicamentos con receta, medicamentos sin receta y derivados de plantas o medicamentos alternativos.

Embarazo y lactancia

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

Mientras esté tomando Risprox 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 Risprox, no debe conducir ni utilizar máquinas.

Risprox contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Risprox

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis de Risprox 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 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día, 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 y en la enfermedad del injerto contra el receptor 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 Risprox.

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 Risprox 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 Risprox cada día a la misma hora, bien con comida o sin comida. Debe continuar tomando Risprox 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 Risprox, consulte con su médico.

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

Si toma más Risprox del que debe

Si toma accidentalmente más Risprox del que le ha recetado su médico, contacte con su médico inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

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

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

-Optativamente otros centros de intoxicaciones."

Si olvidó tomar Risprox

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

Si interrumpe el tratamiento con Risprox

Si interrumpe el tratamiento con Risprox pueden reaparecer los síntomas relacionados con la mielofibrosis o policitemia vera. En el caso de la enfermedad del injerto contra el receptor, es posible reducir o interrumpir el tratamiento con Risprox, bajo supervisión médica, si ha respondido al tratamiento. Por lo tanto, no debe dejar de tomar Risprox o cambiar la dosis 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, Risprox puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Mielofibrosis y policitemia vera

Algunos efectos adversos pueden ser graves

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

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- cualquier signo de hemorragia en el estómago o intestino, como heces negras o con sangre, o vómitos con sangre
- hematomas inesperados y/o hemorragia, cansancio anormal, dificultad para respirar durante el ejercicio o en reposo, palidez inusual, o infecciones frecuentes (posibles síntomas de alteraciones en la sangre)
- erupción dolorosa en la piel con ampollas (posibles síntomas de herpes (*herpes zoster*))
- fiebre, escalofríos u otros síntomas de infecciones

- nivel bajo de glóbulos rojos (*anemia*), nivel bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*) o nivel bajo de plaquetas (*trombocitopenia*)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cualquier signo de hemorragia en el cerebro, como una alteración repentina del nivel de conciencia, dolor de cabeza persistente, adormecimiento, hormigueo, debilidad o parálisis

Otros efectos adversos con Risprox

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- nivel alto de colesterol o grasa en la sangre (*hipertrigliceridemia*)
- resultados alterados de la función hepática
- mareo
- dolor de cabeza
- infecciones del tracto urinario
- aumento de peso
- fiebre, tos, dificultad o dolor al respirar, pitos, dolor en el pecho al respirar (posibles síntomas de neumonía)
- aumento de la presión arterial (*hipertensión*), que podría también ser la causa de mareos o dolores de cabeza
- estreñimiento
- niveles alto de la lipasa en sangre

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

- bajos niveles de los tres tipos de células de la sangre – glóbulos rojos, glóbulos blancos y de plaquetas (*pancitopenia*)
- presencia de gases frecuente (*flatulencia*)

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

- tuberculosis
- infección recurrente de hepatitis B (que puede provocar que la piel y los ojos se amarilleen, la orina se coloree a marrón oscuro, dolor en el lado derecho del abdomen, fiebre y sensación de náuseas o malestar)

Enfermedad del injerto contra el receptor

Algunos efectos adversos pueden ser graves

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

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fiebre, dolor, enrojecimiento y/o dificultad para respirar (posibles síntomas de una infección con citomegalovirus (infección por *cytomegalovirus*)
- fiebre, dolor al orinar (posibles síntomas de una infección del tracto urinario)
- frecuencia cardíaca rápida, fiebre, confusión y respiración rápida (posibles síntomas de sepsis, que es una enfermedad grave que se produce en respuesta a una infección que provoca una inflamación generalizada)
- cansancio, fatiga, palidez de la piel (posibles síntomas de anemia causada por los niveles bajos de glóbulos rojos), infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (posibles síntomas de neutropenia causada por los niveles bajos de glóbulos blancos), hemorragia espontánea o hematomas (posibles síntomas de trombocitopenia causada por los niveles bajos de plaquetas)
- recuentos bajos de los tres tipos de glóbulos: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)

Otros efectos adversos

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- niveles elevados de colesterol (hipercolesterolemia)
- dolor de cabeza
- presión arterial alta (hipertensión)
- niveles elevados de lipasa en sangre
- resultados anormales de los análisis de sangre, que podría indicar un posible daño al páncreas (amilasa elevada)
- malestar (náuseas)
- resultados anormales de las pruebas de función hepática
- aumento de los niveles en sangre de la enzima del músculo que podría indicar daño muscular y/o degradación del músculo (aumento de creatina fosfoquinasa en sangre)

- aumento de los niveles de creatinina en sangre, una sustancia que los riñones eliminan a la orina, y que puede significar que sus riñones no funcionan correctamente (aumento de creatinina en sangre)

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

- fiebre, dolor, enrojecimiento y/o dificultad para respirar (posibles síntomas de infección por el virus BK)

- aumento de peso

- estreñimiento

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Risprox a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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

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

5. Conservación de Risprox

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento impresa en envase primario y secundario. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

Risprox 5:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 5 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 71,45 mg, Celulosa microcristalina 68,35 mg, Almidón glicolato de sodio 4,8 mg, Hidroxipropilcelulosa 3,2 mg, Povidona K30 3,2 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,6 mg, Estearato de magnesio 0,80 mg

Risprox 10:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 10 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 142,9 mg, Celulosa microcristalina 136,7 mg, Almidón glicolato de sodio 9,6 mg, Hidroxipropilcelulosa 6,4 mg, Povidona K30 6,4 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,2 mg, Estearato de magnesio 1,6 mg

Risprox 15:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 15 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 214,35 mg, Celulosa microcristalina 205,05 mg, Almidón glicolato de sodio 14,4 mg, Hidroxipropilcelulosa 9,6 mg, Povidona K30 9,6 mg, Dióxido de silicio coloidal 4,8 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg

Risprox 20:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 20 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 285,8 mg, Celulosa microcristalina 273,4 mg, Almidón glicolato de sodio 19,2 mg, Hidroxipropilcelulosa 12,8 mg, Povidona K30 12,8 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,4 mg, Estearato de magnesio 3,2 mg

Presentaciones:

Risprox 5: Envase con 60 comprimidos

Risprox 10: Envase con 60 comprimidos

Risprox 15: Envase con 60 comprimidos

Risprox 20: Envase con 60 comprimidos

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Dirección técnica Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAOL SANITARIO

Industria Argentina

RISPROX 5-10-15-20 **RUXOLITINIB 5, 10, 15, 20 mg**

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

Risprox 5:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 5 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 71,45 mg, Celulosa microcristalina 68,35 mg, Almidón glicolato de sodio 4,8 mg, Hidroxipropilcelulosa 3,2 mg, Povidona K30 3,2 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,6 mg, Estearato de magnesio 0,80 mg

Risprox 10:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 10 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 142,9 mg, Celulosa microcristalina 136,7 mg, Almidón glicolato de sodio 9,6 mg, Hidroxipropilcelulosa 6,4 mg, Povidona K30 6,4 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,2 mg, Estearato de magnesio 1,6 mg

Risprox 15:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 15 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 214,35 mg, Celulosa microcristalina 205,05 mg, Almidón glicolato de sodio 14,4 mg, Hidroxipropilcelulosa 9,6 mg, Povidona K30 9,6 mg, Dióxido de silicio coloidal 4,8 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg

Risprox 20:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 20 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 285,8 mg, Celulosa microcristalina 273,4 mg, Almidón glicolato de sodio 19,2 mg, Hidroxipropilcelulosa 12,8 mg, Povidona K30 12,8 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,4 mg, Estearato de magnesio 3,2 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de protein quinasa. Cód. ATC: L01X E18

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Mielofibrosis (MF)

Risprox 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)

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

Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR)

Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Mecanismo de acción (MA)

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas de la familia Jano (JAK) JAK1 y JAK2 (valores de *CI*₅₀ de 3,3 nM y 2,8 nM para las enzimas JAK1 y JAK2, respectivamente). Dichas quinasas median la transducción de señales iniciada por varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. La transducción de señales via JAK implica la incorporación de STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a los receptores de las citoquinas y la activación y el traslado posterior de los STAT al núcleo celular, donde modulan la expresión génica. La

desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas y a una mayor proliferación y supervivencia de células malignas.

Se sabe que la mielofibrosis (MF) y la Policitemia Vera son una neoplasia mieloproliferativa (NMP) asociada a la desregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Se cree que la base de la desregulación radica en las concentraciones elevadas de citoquinas circulantes, que activan la vía JAK-STAT, las mutaciones de ganancia de función, como JAK2V617F, y el silenciamiento de los mecanismos de regulación negativa. Los pacientes con mielofibrosis presentan una desregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, con independencia del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F. Más del 95% de los pacientes con policitemia vera tienen mutaciones activadoras en el gen JAK2 (V617F o en el exón 12).

El ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares, dependientes de citoquinas, de neoplasias malignas hemáticas, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F; la *CI*₅₀ es de entre 80 y 320 nM. En un modelo murino de neoplasia mieloproliferativa portadora de la mutación JAK2V617F, la administración oral de ruxolitinib previno la esplenomegalia, disminuyó preferentemente el número de células portadoras de la mutación JAK2V617F en el bazo, redujo el número de citoquinas inflamatorias circulantes (p. ej., TNF- α , IL-6) y dio lugar a una supervivencia murina significativamente mayor en dosis que no produjeron efectos mielodepresores dosis supraterapéutica, lo cual indica que ruxolitinib carece de efectos sobre la repolarización cardíaca.

Propiedades farmacodinámicas

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citoquinas, en sangre de sujetos sanos y pacientes con mielofibrosis. Dos horas después de administrar el medicamento se logra la inhibición máxima de la fosforilación de STAT3, la cual regresa a los niveles iniciales hacia las 8 horas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con mielofibrosis, lo cual indica que no se produce una acumulación de compuesto original ni de metabolitos activos.

En sujetos con mielofibrosis, las elevaciones iniciales de los marcadores de la inflamación asociados a síntomas generales, como el TNF alpha, la IL-6 y la CRP, disminuyeron después del tratamiento con ruxolitinib. Los pacientes con mielofibrosis no se volvieron resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con ruxolitinib con el paso del tiempo. En los pacientes con policitemia vera las elevaciones iniciales de los marcadores inflamatorios también disminuyen después del tratamiento con ruxolitinib. En un estudio minucioso del QT en sujetos sanos, no hubo indicios de un efecto prolongador del QT/QTc cuando se administraron dosis únicas de hasta 200 mg de ruxolitinib (que es una dosis supraterapéutica), o cual indica que ruxolitinib carece de efectos sobre la repolarización cardíaca.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Ruxolitinib es una molécula de gran permeabilidad y solubilidad y rápida disolución que pertenece a la Clase 1 del Sistema de Clasificación de Productos Biofarmacéuticos. En estudios clínicos, ruxolitinib se absorbió rápidamente después de la administración oral y alcanzó su concentración plasmática máxima (C_{máx}) aproximadamente 1 hora después de la administración. Un estudio del balance de masas en seres humanos indicó que la absorción oral de ruxolitinib es del 95% o mayor. La C_{máx} y la exposición total (ABC) medias del ruxolitinib aumentaron de forma proporcional a la dosis cuando se administraron dosis únicas de entre 5 y 200 mg. No se observaron alteraciones clínicamente significativas en la farmacocinética del ruxolitinib al administrar el medicamento con una comida rica en grasas. La C_{máx} media disminuyó moderadamente (un 24%) pero el ABC medio permaneció prácticamente invariable (aumentó un 4%) durante la administración con una comida rica en grasas.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario es aproximadamente de 75 litros en los pacientes con mielofibrosis y policitemia vera. *In vitro*, casi el 97% del ruxolitinib presente en concentraciones de clínicamente relevantes se fija a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Un estudio de

distribución cuantitativa por autorradiografía de cuerpo entero efectuado en ratas reveló que ruxolitinib no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación y metabolismo

Los estudios efectuados *in vitro* indican que la enzima CYP3A4 es la principal responsable del metabolismo del ruxolitinib. El compuesto original es la forma predominante en el ser humano y representa cerca del 60% de las sustancias circulantes vinculadas al fármaco. Se han identificado dos metabolitos activos principales en el plasma de los sujetos sanos, que representan el 25% Y el 11% del ABe original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica original relacionada con la JAK. Todos los metabolitos activos tomados en conjunto contribuyen al 18% de la farmacodinamia general del ruxolitinib. Los estudios invitro indican que ruxolitinib, en concentraciones clínicamente significativas, no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 ni es un inductor potente de las formas CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Efectos de la superficie corporal, 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. El aclaramiento fue de 10,4 l/h en pacientes con EICR aguda y de 7,8 l/h en pacientes con EICR crónica, con una variabilidad interindividual del 49 %. No se observó una relación aparente entre el aclaramiento oral y el sexo, la edad o la raza del paciente, según una evaluación farmacocinética poblacional en pacientes con EICR. La exposición aumentó en pacientes con EICR con un área de superficie corporal bajo. En sujetos con un área de superficie corporal de 1 m², 1,25 m² y 1,5 m², la exposición media prevista (AUC) fue respectivamente un 31 %, 22 % y 12 % superior a la del adulto típico (1,79 m²).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de ruxolitinib en pacientes pediátricos < 18 años con MF y PV. El perfil farmacocinético observado en pacientes adolescentes con EICR aguda o crónica fue comparable al de la población general. Ruxolitinib aún no se ha evaluado en pacientes pediátricos menores de 12 años con EICR aguda o crónica.

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis única de 25 mg de ruxolitinib, la farmacocinética de los sujetos que padecían diversos grados de disfunción renal y de los sujetos con función renal normal fue similar. No obstante, los AUC plasmáticos de los metabolitos del ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal y de forma más pronunciada en los sujetos con nefropatía terminal que necesitaban hemodiálisis. Ruxolitinib no se elimina por diálisis. Se recomienda modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina menor que 30 ml/min). En los

pacientes con nefropatía terminal se recomienda modificar la pauta posológica. (Ver lo informado en posología)

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

La farmacocinética y la farmacodinamia del ruxolitinib se evaluaron en sujetos con diversos grados de disfunción hepática que habían recibido una dosis única de 25 mg de ruxolitinib. El ABC medio del ruxolitinib aumentó en un 87% un 28% o un 5% en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal y reveló ninguna relación clara con el grado de disfunción hepática a juzgar por las puntuaciones Child- Pugh. En los pacientes con disfunción hepática, la semivida de eliminación terminal fue mayor que en el caso de los testigos sanos (4,1 a 5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda disminuir la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

En una evaluación de los efectos neurofarmacológicos de ruxolitinib, no se observó ningún efecto.

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

Las ratas jóvenes son más sensibles a la toxicidad de ruxolitinib que las ratas adultas.

Ruxolitinib disminuyó el peso del feto y aumentó las pérdidas posimplantación en estudios en animales. No se observó evidencia de efecto teratogénico en ratas y conejos. Sin embargo, los márgenes de exposición fueron bajos comparados con la dosis clínica más alta y los resultados son por lo tanto de una relevancia limitada en humanos. No se observaron efectos sobre la fertilidad. En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se observaron unos periodos de gestación ligeramente prolongados, un número reducido de lugares de implantación, y un número reducido de crías paridas.

En las crías, se observaron descensos en el peso corporal medio inicial y durante un corto periodo de tiempo una disminución de la ganancia de peso medio. En ratas lactantes, ruxolitinib y/o sus metabolitos se secretaron en la leche con una concentración que fue 13 veces superior a la concentración plasmática materna.

Ruxolitinib no fue mutagénico ni clastogénico. Ruxolitinib no fue carcinogénico en el modelo de ratones transgénicos Tg.rasH2.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Antes de iniciar el tratamiento con Risprox 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 establezcan las dosis de Risprox, y posteriormente según esté indicado clínicamente.

Posología

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Risprox en mielofibrosis (MF) se establece en función del recuento plaquetario (véase la Tabla 1):

Tabla 1 Dosis inicial en mielofibrosis

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

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

La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en la enfermedad del injerto contra receptor (EICR), aguda o crónica, es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día. Risprox se puede añadir al uso continuado de corticoesteroides y/o inhibidores de la calcineurina.

Modificaciones de dosis

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

Mielofibrosis y policitemia vera

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

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

Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50 000/mm³ o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 500/mm³. En PV, el tratamiento también se debe interrumpir cuando la hemoglobina es inferior a 8 g/dl. Tras la recuperación de los recuentos sanguíneos por encima de estos niveles se puede reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg dos veces al día y aumentarlo gradualmente en base a un control cuidadoso del hemograma completo incluyendo un recuento diferencial de leucocitos.

Si el recuento de plaquetas disminuye como se describe en la Tabla 2, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a trombocitopenia.

Tabla 2 Recomendación posológica para pacientes con MF con trombocitopenia

	Dosis en el momento de la disminución de las plaquetas				
	25 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Recuento de plaquetas	Nueva dosis				
100 000 a <125.000/mm ³	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 000 a <100.000/mm ³	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios
50 000 a <75.000/mm ³	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambios
Menos de 50.000/mm ³	Parar	Parar	Parar	Parar	Parar

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

Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR)

En pacientes EICR con trombocitopenia, neutropenia o bilirrubina total elevada tras recibir el tratamiento estándar de soporte con factores de crecimiento, tratamientos antiinfecciosos y transfusiones, podría ser necesario reducir la dosis e interrumpir temporalmente el tratamiento. Se recomienda una reducción en un nivel de dosis (de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día o de 5 mg dos veces al día a 5 mg una vez al día). En pacientes que no pueden tolerar la dosis de 5 mg de Risprox una vez al día, se debería interrumpir el tratamiento. Las recomendaciones de dosificación se indican en más detalle en la Tabla 3.

Tabla 3 Recomendación posológica durante el tratamiento con ruxolitinib para pacientes con EICR con trombocitopenia, neutropenia o bilirrubina total elevada

Parámetro de laboratorio	Recomendación de dosis
Recuento de plaquetas < 20.000/mm ³	Reducir Risprox a la dosis inferior. Si el recuento de plaquetas en siete días es $\geq 20.000/\text{mm}^3$, podría aumentarse a la dosis inicial, si no mantener la dosis reducida.
Recuento de plaquetas < 15.000/mm ³	Suspender Risprox hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 20.000/\text{mm}^3$, entonces reanudar a la dosis inferior.
Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ a < 750/mm ³	Reducir Risprox a la dosis inferior. Reanudar a la dosis inicial si el recuento de neutrófilos absoluto es $> 1.000/\text{mm}^3$.
Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm ³	Suspender Risprox hasta que el recuento de neutrófilos absoluto sea $> 500/\text{mm}^3$, entonces reanudar a la dosis inferior. Si recuento de neutrófilos absoluto es $> 1.000/\text{mm}^3$, puede reanudarse a la dosis inicial.
Elevaciones de bilirrubina total no causadas por la EICR (sin EICR hepática)	De > 3,0 a 5,0 veces el límite superior normal (LSN): continuar Risprox a la dosis inferior hasta que sea $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.
	De > 5,0 a 10,0 x LSN: suspender Risprox durante 14 días hasta que la bilirrubina total sea $\leq 3,0 \times \text{LSN}$. Si la bilirrubina total fuera $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ podría reanudarse a la dosis actual. Si no fuera $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ después de 14 días, reanudar a la dosis inferior.
	> 10,0 x LSN: suspender Risprox hasta que la bilirrubina total sea $\leq 3,0 \times \text{LSN}$, entonces reanudar a la dosis inferior.
Elevaciones de bilirrubina total causadas por la EICR (EICR hepática)	> 3,0 x LSN: continuar Risprox a la dosis inferior hasta que la bilirrubina total sea $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.

Ajustes de dosis en caso de administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales CYP2C9/3A4

Cuando se administra ruxolitinib con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de ruxolitinib un 50 % aproximadamente y administrarse dos veces al día (ver sección Interacciones). El uso concomitante de ruxolitinib con dosis diarias de fluconazol mayores a 200 mg debe evitarse.

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 y EICR 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 insuficiencia renal avanzada (IRA) que están en hemodiálisis. Las simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas basadas en los datos disponibles en esta población sugieren que la dosis inicial para pacientes con MF con IRA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15-20 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/mm³ y 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de > 200.000/mm³ se recomienda una dosis única

de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

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

No hay datos de pacientes EICR con IRA.

Insuficiencia hepática

En pacientes con MF con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50 % la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día.

Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia. La dosis inicial recomendada para pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. 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.

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

En pacientes con EICR con afectación hepática y un aumento de la bilirrubina total de $> 3 \times \text{LSN}$, se recomienda controlar con mayor frecuencia los recuentos

sanguíneos para detectar toxicidades y se tuviera que considerar una reducción de dosis a la dosis inferior.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ruxolitinib en niños y adolescentes hasta 18 años de edad con MF y PV. No se dispone de datos.

La seguridad y eficacia de ruxolitinib en pacientes pediátricos (a partir de 12 años de edad) con EICR se ha demostrado en los estudios aleatorizados fase 3, REACH 2 y REACH 3. La dosis de Risprox en pacientes pediátricos con EICR de 12 años o más es la misma que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ruxolitinib en pacientes menores de 12 años.

Interrupción del tratamiento

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

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

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

Forma de administración

Risprox 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 los excipientes, declarados en la composición del medicamento.

Embarazo y lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Mielosupresión

El tratamiento con Risprox puede causar reacciones adversas hematológicas, incluyendo trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de iniciar el tratamiento con Risprox se tiene que realizar un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. En pacientes con MF con un recuento de plaquetas inferior a 50 000/mm³ o un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm³ se deberá interrumpir el tratamiento.

Se ha observado que los pacientes con MF con bajos recuentos de plaquetas (<200 000/mm³) 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 Risprox. Sin embargo, pueden necesitarse transfusiones de plaquetas, según esté indicado clínicamente.

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

Los pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 10,0 g/dl al iniciar el tratamiento presentan un mayor riesgo de que disminuya el nivel de hemoglobina por debajo de 8,0 g/dl durante el tratamiento, en comparación a los pacientes con un nivel basal de hemoglobina superior (79,3 % frente a 30,1 %). En pacientes con un nivel basal de hemoglobina inferior a 10,0 g/dl se

recomienda un control más frecuente de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Risprox. La neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500) fue generalmente reversible y se controló con la retirada temporal de Risprox.

Se deben controlar los hemogramas completos según esté indicado clínicamente y ajustar la dosis según se requiera.

Infecciones

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

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

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los signos y síntomas preliminares del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con el tratamiento con Risprox. 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 melanocítico

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

Anormalidades lipídicas/elevaciones

El tratamiento con Risprox 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 Risprox. La dosis inicial en pacientes con enfermedad renal en fase terminal en hemodiálisis se debe basar en los recuentos de plaquetas en pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para pacientes con PV es una sola dosis de 10 mg. 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.

Insuficiencia hepática

En pacientes con MF y PV con insuficiencia hepática la dosis inicial de Risprox se debe reducir aproximadamente un 50 %. Las posteriores modificaciones de dosis se deben basar en la seguridad y eficacia del medicamento. En pacientes con EICR con insuficiencia hepática no relacionada con EICR, la dosis inicial de Risprox se debe reducir un 50 % aproximadamente.

Interacciones

Si se administra Risprox junto con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 (p.ej. fluconazol), se debe reducir la dosis de Risprox un 50 % aproximadamente, y administrarse dos veces al día. El uso concomitante de tratamientos citorreductores con Risprox se ha asociado a citopenias manejables para modificaciones de dosis con citopenias).

Efectos de retirada

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

gradual de la dosis de Risprox, aunque no se ha demostrado la utilidad de la disminución gradual.

Excipientes

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

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.

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.

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

Otras interacciones a considerar que afectan a ruxolitinib.

Inhibidores leves o moderados de CYP3A4 *(tales como, entre otros, ciprofloxacino, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina)*

En individuos sanos la administración conjunta de ruxolitinib (10 mg en dosis única) con eritromicina 500 mg dos veces al día durante cuatro días supuso unos valores de C_{max} y AUC de ruxolitinib que fueron superiores en un 8% y 27 %, respectivamente, a los de ruxolitinib solo.

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

Efectos de ruxolitinib sobre otros medicamentos

Sustancias transportadas por la glicoproteína P u otros transportadores

Ruxolitinib puede inhibir la glicoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) en el intestino. Esto puede causar un aumento en la exposición sistémica de los sustratos de estos transportadores, como dabigatran etexilato, ciclosporina, rosuvastatina y potencialmente de digoxina.

Se aconseja la monitorización de los niveles del fármaco (TDM del inglés «Therapeutic drug monitoring») o el control clínico de la sustancia afectada.

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

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

Por tanto, no se prevé que se vea afectada la eficacia anticonceptiva de esta combinación por la administración conjunta de ruxolitinib.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Risprox 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.

Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Como medida de precaución, está contraindicado el uso de Risprox durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Risprox.

En caso de embarazo durante el tratamiento con Risprox, se deberá realizar una evaluación del beneficio/riesgo en cada caso individual con una cuidadosa orientación a los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

No se debe utilizar Risprox durante la lactancia 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.

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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Mielofibrosis

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

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

La anemia, trombocitopenia y neutropenia son efectos relacionados con la dosis. Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hematomas (33,3 %), otros sangrados (incluido epistaxis, hemorragia posoperatoria y hematuria) (24,3 %) y mareo (21,9 %).

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

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

Policitemia vera

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

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

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

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

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

EICR aguda

Las reacciones adversas generales más frecuentemente notificadas fueron trombocitopenia, anemia y neutropenia.

Las alteraciones de valores de laboratorio hematológicas identificadas como reacciones adversas al medicamento incluyeron trombocitopenia (85,2 %), anemia (75,0 %) y neutropenia (65,1 %). Se notificó anemia de grado 3 en el 47,7 % de los pacientes (el grado 4 no se aplica según CTCAE v4.03). Se notificaron trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 31,3 % y en el 47,7 % de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron la infección por citomegalovirus (CMV) (32,3 %), la sepsis (25,4 %) y las infecciones del tracto urinario (17,9 %).

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas al medicamento fueron aumento de alanina aminotransferasa (54,9 %), aumento de aspartato aminotransferasa (52,3 %) e hipercolesterolemia (49,2 %). La mayoría eran de grado 1 y 2.

El 29,4 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento con motivo de las reacciones adversas, independientemente de la causalidad.

EICR crónica

Las reacciones adversas generales más frecuentemente notificadas fueron anemia, hipercolesterolemia y aumento del aspartato aminotransferasa.

Las alteraciones de valores de laboratorio hematológicas identificadas como reacciones adversas al medicamento incluyeron anemia (68,6 %), trombocitopenia (34,4 %) y neutropenia (36,2 %). Se notificó anemia de grado 3 en el 14,8 % de los pacientes (el grado 4 no se aplica según CTCAE v4.03). Se notificaron neutropenia de grado 3 y 4 en el 9,5 % y el 6,7 % de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hipertensión (15,0 %), cefalea (10,2 %) e infecciones del tracto urinario (9,3 %).

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas al medicamento fueron hipercolesterolemia (52,3 %), aumento de aspartato aminotransferasa (52,2 %) y aumento de alanina aminotransferasa (43,1 %). La mayoría eran de grado 1 y 2.

El 18,1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con motivo de las reacciones adversas, independientemente de la causalidad.

Tabla de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

La seguridad de Ruxolitinib en pacientes con MF se evaluó utilizando los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase 3 (COMFORT I y COMFORT II) que incluyen datos de pacientes inicialmente aleatorizados a ruxolitinib (n=301) y pacientes que recibieron ruxolitinib después de cambiar del tratamiento de control (n=156). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencias de reacciones adversas debidas al medicamento para pacientes con MF fue de 30,5 meses (rango 0,3 a 68,1 meses).

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

La seguridad de Ruxolitinib en pacientes con EICR aguda se evaluó en el estudio de fase 3 REACH 2, que incluyó datos de pacientes inicialmente aleatorizados a Ruxolitinib (n = 152) y de pacientes que recibieron Ruxolitinib después de haberse tratado con la mejor terapia disponible (MTD) (n = 49). La mediana de

exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas debidas al medicamento fue de 8,9 semanas (rango de 0,3 a 66,1 semanas).

La seguridad de Ruxolitinib en pacientes con EICR crónica se evaluó en el estudio de fase 3 REACH 3, que incluyó datos de pacientes inicialmente aleatorizados a Ruxolitinib (n = 165) y de pacientes que recibieron Ruxolitinib después de haberse tratado con la MTD (n = 61). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas debidas al medicamento fue de 41,4 semanas (rango de 0,7 a 127,3 semanas).

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

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos en MF y PV (Tabla 4) y en EICR aguda y crónica (Tabla 5) se encuentran listadas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase y sistema las reacciones adversas se agrupan por frecuencia, siendo la primera la más frecuente. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4 Categoría de frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas en los ensayos de fase 3 de MF y PV

Reacción adversa al medicamento	Categoría de frecuencia para pacientes con MF	Categoría de frecuencia para pacientes con PV
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario ^d	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zóster ^d	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Sepsis	Frecuente	Poco frecuente
Tuberculosis	Poco frecuente	No conocida ^e
Reactivación del VHB	Frecuencia no conocida ^e	Poco frecuente

Trastornos de la sangre y del sistema linfático^{a,d}		
Anemia ^a		
Grado 4 CTCAE ^c (<6,5g/dl)	Muy frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE ^c (<8,0 – 6,5g/dl)	Muy frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ^a		
Grado 4 CTCAE ^c (<25 000/mm ³)	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE ^c (50 000 – 25 000/mm ³)	Muy frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ^a		
Grado 4 CTCAE ^c (<500/mm ³)	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE ^c (<1 000 – 500/mm ³)	Frecuente	Poco frecuente
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia ^{a,b}	Frecuente	Frecuente
Hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastrointestinal, hematomas y otros sangrados)	Muy frecuente	Muy frecuente
Hematomas	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia gastrointestinal	Muy frecuente	Frecuente
Hemorragia intracraneal	Frecuente	Poco frecuente
Otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia posquirúrgica y hematuria)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ^a de cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ^a de cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		

Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Aumento de la lipasa de cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina aminotransferasa ^a		
Grado 3 CTCAE ^c (> 5x - 20 x ULN)	Frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa ^a		
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
^a La frecuencia está basada en nuevas alteraciones o en empeoramiento de los valores de laboratorio en comparación con los valores iniciales. ^b Se define pancitopenia cuando en el mismo análisis de laboratorio, y simultáneamente hay niveles de hemoglobina <100 g/l, recuentos plaquetarios <100x10 ⁹ /l, y recuentos de neutrófilos <1,5x10 ⁹ /l (o en el caso que faltara el recuento de neutrófilos, bajo recuento de glóbulos blancos de grado 2). ^c "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = amenaza vital ^d Estas RAMs se comentan en el texto. ^e Reacciones adversas debidas al medicamento que provienen de la experiencia poscomercialización		

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

Tabla 5 Categoría de frecuencias de reacciones adversas al medicamento notificadas en los estudios fase 3 en EICR

	EICR aguda (REACH 2)	EICR crónica (REACH 3)
Reacción adversa al medicamento	Categoría de frecuencia	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infecciones por CMV	Muy frecuente	Frecuentes
Grado ≥3 CTCAE ³	Muy frecuente	Frecuentes

Sepsis	Muy frecuente	-
Grado ≥ 3 CTCAE	Muy frecuente	-
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Grado ≥ 3 CTCAE	Frecuente	Frecuente
Infecciones por virus BK	-	Frecuente
Grado ≥ 3 CTCAE	-	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente
Anaemia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia ^{1,2}	Muy frecuente	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de peso	-	Frecuente
Grado ≥ 3 CTCAE	-	N/A ⁵
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Frecuente	Muy frecuente
Grado ≥ 3 CTCAE	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado ≥ 3 CTCAE	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Aumento de la lipasa ¹	-	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-	Poco frecuente
Aumento de la amilasa ¹	-	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	-
Grado ≥ 3 CTCAE	Poco frecuente	-
Estreñimiento	-	Frecuente
Grado ≥ 3 CTCAE	-	N/A ⁵
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina aminotransferasa ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Muy frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	Frecuente	Frecuente
Grado 4 CTCAE	N/A ⁵	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre ¹	-	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-	Frecuente
Trastornos renales y urinarios		

Aumento de la creatinina en sangre ¹	-	Muy frecuente
Grado 3 CTCAE	-	Frecuente
Grado 4 CTCAE	-	N/A ⁵
¹	La frecuencia está basada en nuevas alteraciones o en empeoramiento de los valores de laboratorio en comparación con los valores iniciales.	
²	Pancitopenia se define como niveles de hemoglobina < 100 g/l, recuento plaquetario < 100 x 10 ⁹ /l, y recuento de neutrófilos < 1,5 x 10 ⁹ /l (o recuento bajo de leucocitos de grado 2 si falta el recuento de neutrófilos), simultáneamente en el mismo análisis de sangre.	
³	CTCAE Versión 4.03.	
⁴	Grado ≥ 3 sepsis incluye 20 (10 %) de reacciones de grado 5.	
⁵	No aplicable: no se han notificado casos	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Anemia

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

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

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

En el periodo aleatorizado de los ensayos 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 %.

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

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos de fase 3 en MF, en pacientes que desarrollaron trombocitopenia de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de aproximadamente 8 semanas. La trombocitopenia fue generalmente reversible con una reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento. La mediana de tiempo hasta la recuperación de los recuentos de plaquetas por encima de $50.000/\text{mm}^3$ fue de 14 días. Durante el periodo de aleatorización, se realizaron transfusiones de plaquetas a un 4,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y a un 4,0 % de los pacientes que recibieron regímenes de control.

Se registró la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia en un 0,7 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y un 0,9 % de los pacientes recibiendo regímenes de control. Los pacientes con un recuento de plaquetas de $100.000/\text{mm}^3$ a $200.000/\text{mm}^3$ antes del inicio del tratamiento con ruxolitinib presentaron una mayor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con pacientes con un recuento de plaquetas $>200.000/\text{mm}^3$ (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%).

En los estudios fase 3 de EICR aguda, se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 en 31,3% y 47,7%

de los pacientes, respectivamente. En los estudios fase 3 de EICR crónica, la trombocitopenia de grado 3 y 4 fue inferior (5,9% y 10,7 %) a la de EICR aguda.

Neutropenia

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

En el periodo aleatorizado de los estudios fase 3 en pacientes con PV, se notificó neutropenia en el 1,6 % de los pacientes expuestos a ruxolitinib en comparación

con el 7 % de tratamientos estándar. En el grupo de ruxolitinib un paciente desarrolló una neutropenia de grado 4 CTCAE. Un seguimiento posterior de los pacientes tratados con ruxolitinib mostró 2 pacientes con neutropenia de grado 4 CTCAE.

En los estudios fase 3 de EICR aguda, se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 17,9% y 20,6% de los pacientes, respectivamente. En los estudios fase 3 de EICR crónica, la neutropenia de grado 3 y 4 fue inferior (9,5% y 6,7 %) a la de EICR aguda.

Hemorragia

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

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

En el periodo comparativo de los estudios de fase 3 en pacientes con PV, se notificaron episodios hemorrágicos (incluyendo intracraneal y gastrointestinal,

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

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

En el *período comparativo* del estudio pivotal fase 3 de EICR aguda, se notificaron episodios hemorrágicos en el 25,0 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 22,0% de los pacientes tratados con la MTD. Los subgrupos de episodios hemorrágicos fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento: hematomas (5,9 % en el grupo de ruxolitinib frente a 6,7 % en el grupo MTD), episodios gastrointestinales (9,2 % frente a 6,7 %) y otros episodios hemorrágicos (13,2% frente a 10,7 %). Se ha notificado hemorragia intracraneal en el 0,7 % de los pacientes con la MTD y ninguno en el grupo de ruxolitinib.

En el *período comparativo* del estudio de fase 3 de EICR crónica, se notificaron episodios hemorrágicos en el 11,5 % de los pacientes tratados con ruxolitinib y el 14,6 % de los pacientes tratados con la MTD. Los subgrupos de episodios

hemorrágicos fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento: hematomas (4,2 % en el grupo de ruxolitinib frente a 2,5 % en el grupo MTD), episodios gastrointestinales (1,2 % frente a 3,2 %) y otros episodios hemorrágicos (6,7% frente a 10,1 %. No se notificaron episodios de hemorragia intracraneal en ninguno de los grupos de tratamiento.

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

Durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase 3 en PV, las infecciones más frecuentemente notificadas fueron del tracto urinario (11,8 %), herpes zóster (14,7 %) y neumonía (7,1 %). En el 0,6 % de los pacientes se notificaron sepsis. No se notificó ningún caso de tuberculosis durante el seguimiento a largo plazo.

En el estudio fase 3 de EICR aguda, durante el *período comparativo*, se notificaron infecciones del tracto urinario en el 9,9 % (grado ≥ 3 , 3,3 %) de los pacientes del grupo de ruxolitinib en comparación con el 10,7 % (grado ≥ 3 , 6,0 %) del grupo con la MTD. Se notificaron infecciones por CMV en el 28,3 % (grado ≥ 3 , 9,3 %) de los pacientes en el grupo de ruxolitinib en comparación con el 24,0 % (grado ≥ 3 , 10,0%) en el grupo con la MTD. Se notificaron eventos de sepsis en el 12,5% (grado ≥ 3 , 11,1 %) de los pacientes en el grupo de ruxolitinib en comparación con el 8,7 % (grado ≥ 3 , 6,0 %) en el grupo con la

MTD. La infección por el virus BK se notificó sólo en el grupo de ruxolitinib en 3 pacientes con un evento de grado 3. Durante el *periodo extendido de seguimiento* de pacientes tratados con ruxolitinib, se notificaron infecciones del tracto urinario en el 17,9 % (grado \geq 3, 6,5 %) e infecciones por CMV en el 32,3 % (grado \geq 3, 11,4 %) de los pacientes. La infección por CMV con afectación de órganos se observó en muy pocos pacientes. Se notificaron colitis por CMV, enteritis por CMV e infección gastrointestinal por CMV de cualquier grado en cuatro, dos y un paciente, respectivamente. Se notificaron eventos de sepsis, incluido choque séptico, de cualquier grado en el 25,4 % (grado \geq 3, 21,9 %) de los pacientes.

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

Aumento de la lipasa

En el período aleatorizado del estudio RESPONSE, el empeoramiento de los valores de la lipasa fueron mayores en el grupo de ruxolitinib que en el grupo de control, debido principalmente a las diferencias entre los aumentos de la lipasa de grado 1 (18,2 % frente a 8,1 %). Los aumentos de la lipasa de grados \geq 2 fueron similares entre los grupos de tratamiento. En RESPONSE 2, las frecuencias fueron comparables entre el ruxolitinib y el grupo de control (10,8 % vs 8 %). Durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase 3 en

PV, se notificaron un aumento de los valores de la lipasa de grado 3 y grado 4 en el 7,4 % y en el 0,9 % de los pacientes. No se informaron de signos ni de síntomas concurrentes de pancreatitis con los valores elevados de lipasa en estos pacientes.

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

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

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

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 grupo

con placebo. En el COMFORT II los valores medios mostraron una pequeña diferencia entre los pacientes con MF tratados con ruxolitinib y los pacientes con MF tratados con control.

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

Pacientes pediátricos

Se analizó la seguridad de un total de 20 pacientes de 12 a < 18 años con EICR: 9 pacientes (5 en el grupo de ruxolitinib y 4 en el grupo de la MTD) del estudio REACH 2 y de 11 pacientes (4 en el grupo de ruxolitinib y 7 en el grupo de la MTD) del estudio REACH 3. Debido a tener una exposición similar en adolescentes que en adultos, la seguridad de ruxolitinib, a la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día, sería similar en frecuencia y gravedad.

Pacientes de edad avanzada

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

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Risprox a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

SOBREDOSIFICACION

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

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

"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) 4654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones."

Presentaciones:

Risprox 5: Envase con 60 comprimidos

Risprox 10: Envase con 60 comprimidos

Risprox 15: Envase con 60 comprimidos

Risprox 20: Envase con 60 comprimidos

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección técnica Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar



Elaborado en:

Fecha última revisión:

SAEZ Gabriel

CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

RISPROX 5
RUXOLITINIB 5 mg
Comprimidos
MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento


SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806


LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

RISPROX 10
RUXOLITINIB 10 mg
Comprimidos
MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento


SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806


LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

RISPROX 15
RUXOLITINIB 15 mg
Comprimidos
MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento


SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806


LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

RISPROX 20
RUXOLITINIB 20 mg
Comprimidos
MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento


SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806


LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos

RISPROX 5

RUXOLITINIB 5 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Lote – Vencimiento

Composición:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 5 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 71,45 mg, Celulosa microcristalina 68,35 mg, Almidón glicolato de sodio 4,8 mg, Hidroxipropilcelulosa 3,2 mg, Povidona K30 3,2 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,6 mg, Estearato de magnesio 0,80 mg

Posología y Modo de uso: Ver prospecto interno

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

Conservar en su envase original, a temperatura inferior a 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (CP B1619IEA) – Garín – Pdo. de Escobar –

Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Tel.: 03327-452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos

RISPROX 15

RUXOLITINIB 15 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Lote – Vencimiento

Composición:

Cada comprimido contiene:

Ruxolitinib (como fosfato) 15 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 214,35 mg, Celulosa microcristalina 205,05 mg, Almidón glicolato de sodio 14,4 mg, Hidroxipropilcelulosa 9,6 mg, Povidona K30 9,6 mg, Dióxido de silicio coloidal 4,8 mg, Estearato de magnesio 2,4 mg

Posología y Modo de uso: Ver prospecto interno

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

Conservar en su envase original, a temperatura inferior a 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (CP B1619IEA) – Garín – Pdo. de Escobar –

Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Tel.: 03327-452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

24 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 9957

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

CERTIFICADO N° 60010

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000208-23-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
RUXOLITINIB 5 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO5 6,6 mg - COMPRIMIDO	675726
RUXOLITINIB 20 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO20 26,4 mg - COMPRIMIDO	675768
RUXOLITINIB 10 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO10 13,2 mg - COMPRIMIDO	675742
RUXOLITINIB 15 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO15 19,8 mg - COMPRIMIDO	675755



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 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 24 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9957

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 60010

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: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6935

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RISPROX 5

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
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

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

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 68,35 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 3,2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 71,45 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 4,8 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,6 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
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: L01EJ01

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

Acción terapéutica: Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mielofibrosis (MF) Risprox 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) Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémicos.

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
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	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
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RISPROX 20

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)

CELULOSA MICROCRISTALINA 273,4 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6,4 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 285,8 mg NÚCLEO 1 POVIDONA K 30 12,8 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 19,2 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 3,2 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILCELULOSA 12,8 mg NÚCLEO 1
--

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 60

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

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
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: L01EJ01

Acción terapéutica: Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mielofibrosis (MF) Risprox 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) Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémicos.

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
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA 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
(C1087AAI), CABA

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

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RISPROX 10

Nombre Genérico (IFA/s): RUXOLITINIB

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

RUXOLITINIB 10 mg COMO RUXOLITINIB FOSFATO 13,2 mg

Excipiente (s)

ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 9,6 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,6 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA 136,7 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,2 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILCELULOSA 6,4 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 142,9 mg NÚCLEO 1
 POVIDONA K 30 6,4 mg NÚCLEO 1

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

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
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: L01EJ01

Acción terapéutica: Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mielofibrosis (MF) Risprox 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) Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR)

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

Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injertocontra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otrostratamientos sistémicos.

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
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RISPROX 15

Nombre Genérico (IFA/s): RUXOLITINIB

Concentración: 15 mg

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 farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

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

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILCELULOSA 9,6 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 14,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,4 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 214,35 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 9,6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 205,05 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,8 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones 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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EJ01

Acción terapéutica: Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mielofibrosis (MF) Risprox 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) Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) Risprox está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémicos.

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
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	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
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA.S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000208-23-2



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