

# Bruzolix

## Ruxolitinib 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg



COMPRIMIDOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **BRUZOLIX 5 mg** contiene: Ruxolitinib 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Hidroxipropilcelulosa; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de Magnesio. Cada comprimido de **BRUZOLIX 10 mg** contiene: Ruxolitinib 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Hidroxipropilcelulosa; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de Magnesio. Cada comprimido de **BRUZOLIX 15 mg** contiene: Ruxolitinib 15 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Hidroxipropilcelulosa; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de Magnesio. Cada comprimido de **BRUZOLIX 20 mg** contiene: Ruxolitinib 20 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Hidroxipropilcelulosa; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de Magnesio.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Producto Inhibidor de proteína quínasa. Código ATC: L01EJ01

### INDICACIONES

#### Mielofibrosis (MF)

**BRUZOLIX** está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MF primaria (también conocida como MF idiopática crónica), MF secundaria a Policitemia Vera o MF secundaria a trombocitemia esencial.

#### Policitemia Vera (PV)

**BRUZOLIX** está indicado para el tratamiento de los pacientes con PV que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

#### Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH)

**BRUZOLIX** está indicado para el tratamiento de los pacientes con EICH aguda y crónica, que tengan al menos 12 años y presentar una respuesta insuficiente a corticoides u otras terapias sistémicas.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Instrucciones para la supervisión

**Hemogramas:** antes de iniciar el tratamiento con **BRUZOLIX** debe realizarse un hemograma. Se supervisarán los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se establecen las dosis y, después, cuando este indicado clínicamente.

#### Posología

La posología recomendada de **BRUZOLIX** en Mielofibrosis se basa en recuento de plaquetas, ver Tabla 1.

Recuento de plaquetas	Dosis inicial
Mayor a 200.000/mm³	20 mg por vía oral, dos veces al día
100.000 a 200.000/mm³	15 mg por vía oral, dos veces al día
50.000 a menos de 100.000/mm³	10 mg por vía oral, dos veces al día

La dosis inicial recomendada de **BRUZOLIX** en PV y en la EICH es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

#### Modificaciones posológicas

La dosis puede ajustarse en función de la eficacia y la seguridad.

#### Mielofibrosis y Policitemia Vera

Si la eficacia se considera insuficiente y los recuentos sanguíneos son satisfactorias, la dosis puede incrementarse en 5 mg como máximo dos veces al día, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día. Durante las cuatro primeras semanas de tratamiento no debe aumentarse la dosis inicial y pasado ese periodo puede aumentarse cada dos semanas (nunca con mayor frecuencia). Debe interrumpirse el tratamiento si los recuentos de plaquetas son menores que 50.000/mm³ o los recuentos absolutos de neutrófilos, inferiores a 500/mm³.

En cuanto se hayan establecido los recuentos sanguíneos por encima de esos valores, el tratamiento puede reanudarse con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si los recuentos de plaquetas descienden durante el tratamiento de la Mielofibrosis tal como se indica en la Tabla 2, considérese la posibilidad de reducir la dosis a fin de evitar la interrupción del tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 2 - Dosis recomendada para Trombocitopenia en la Mileofibrosis					
Dosis en el momento de la disminución de 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	Dosis nueva				
100.000 a < 125.000/mm³	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
75.000 a < 100.000/mm³	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambio	Sin cambio
50.000 a < 75.000/mm³	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 cambio
Menos a 50.000/mm³	Mantener	Mantener	Mantener	Mantener	Mantener

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

#### Enfermedad de Injerto Contra el Huésped

En los pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento después de recurrir a las medidas habituales de apoyo, como factores de crecimiento, fármacos antifolicosos o transfusiones. Se recomienda realizar reducciones de un nivel de dosis (de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día o de 5 mg dos veces al día a 5 mg una vez al día). En los pacientes que sean incapaces de tolerar **BRUZOLIX** en dosis de 5 mg una vez al día, se debe interrumpir el tratamiento. En la Tabla 3 se recogen las recomendaciones posológicas detalladas.

Tabla 3- Recomendaciones posológicas en pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total	
Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Cifra de plaquetas < 20.000 /mm³	Reducir la dosis de <b>BRUZOLIX</b> en un nivel de dosis. Si la cifra de plaquetas es ≥ 20.000/mm³ en un plazo de 7 días, la dosis puede aumentarse hasta el nivel de dosis inicial; de lo contrario, mantener la dosis reducida.
Cifra de plaquetas < 15.000 /mm³	Interrumpir la administración de <b>BRUZOLIX</b> hasta que la cifra de plaquetas sea ≥ 20.000/mm³; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de ≥ 500/mm³ a < 750/mm³	Reducir la dosis de <b>BRUZOLIX</b> en un nivel de dosis. Reanudar la administración al nivel de dosis inicial si la CAN es > 1.000/mm³.
Cifra absoluta de neutrófilos 500/mm³	Interrumpir la administración de <b>BRUZOLIX</b> hasta que la CAN sea > 500/mm³; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior. Si la CAN es > 1.000/mm³, se puede reanudar la administración al nivel de dosis inicial.
Elevación de la bilirrubina total sin EICH hepática	Entre 3,0 y 5,0 veces el LSN: continuar con la administración de <b>BRUZOLIX</b> en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que el valor sea ≤ 3,0 veces el LSN. <p>Entre &gt; 5,0 y 10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de <b>BRUZOLIX</b> hasta 14 días, hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 veces el LSN. Si la bilirrubina total es ≤ 3,0 veces el LSN, se puede reanudar la administración con la dosis actual. Si no se alcanza un valor ≤ 3,0 veces el LSN en un plazo de 14 días, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.</p> <p>&gt; 10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de <b>BRUZOLIX</b> hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 veces el LSN; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.</p>
Elevación de la bilirrubina total con EICH hepática	> 3,0 veces el LSN: continuar con la administración de <b>BRUZOLIX</b> en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que la bilirrubina total sea ≤ 3,0 veces el LSN.

#### Dosis olvidada

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

#### Instrucciones para la administración

El tratamiento de la MF y la PV puede continuarse mientras la relación beneficio-riesgo se mantenga positiva.

En la EICH, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de **BRUZOLIX** en pacientes que presenten una respuesta después de haber suspendido los corticoesteroides. Se recomienda reducir la dosis de **BRUZOLIX** en un 50 % cada dos meses. Si los signos o síntomas de EICH reaparecen durante o después de la reducción gradual de la dosis de **BRUZOLIX**, debe plantearse un nuevo aumento escalonado de la dosis.

#### Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 o fluconazol:

Cuando **BRUZOLIX** se administra con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con MF o PV o inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej. fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, la dosis diaria total de **BRUZOLIX** debe reducirse aproximadamente un 50 %, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. El uso concomitante de **BRUZOLIX** con dosis de fluconazol superior a 200 mg al día debería evitarse. Al instaurar un inhibidor potente del CYP3A4 o inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más frecuente de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas vinculadas a Ruxolitinib.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

##### Insuficiencia renal

En pacientes con disfunción renal severa (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) la dosis inicial recomendada para pacientes con MF según recuento de plaquetas debe ser reducida en un 50 % aproximadamente. En los pacientes con PV o EICH y disfunción renal grave, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes con severo deterioro de la función renal mientras reciben **BRUZOLIX**, ya que puede ser necesario reducir la dosis para evitar reacciones adversas severas.

Los datos disponibles para determinar la mejor dosificación para pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis son escasos. En pacientes con MF se recomienda una dosis inicial única de 15 a 20 mg por día, según recuento inicial de plaquetas, y dosis únicas subsiguientes administradas después de cada sesión de diálisis, monitoreando cuidadosamente seguridad y eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con PV o EICH e insuficiencia renal terminal en hemodilísis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodilísis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia.

##### Insuficiencia hepática

En pacientes con MF y disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en el recuento de plaquetas, debe reducirse un 50 %. La dosis inicial recomendada en pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Durante el tratamiento con **BRUZOLIX** se debe supervisar con cuidado a los pacientes con diagnóstico de disfunción hepática y puede que sea preciso reducir la dosis del mismo para evitar las reacciones adversas.

En los pacientes con EICH que presenten cualquier tipo de disfunción hepática, incluida la EICH hepática, no se recomienda modificar la dosis inicial.

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

##### Población pediátrica

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Ruxolitinib en pacientes pediátricos con MF y PV.

La seguridad y eficacia de Ruxolitinib en pacientes pediátricos (a partir de 12 años) con EICH está avalada por los datos de los estudios aleatorizados de Fase III.

La dosis de **BRUZOLIX** en pacientes pediátricos mayores de 12 años con EICH es la misma que la utilizada en adultos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ruxolitinib en pacientes menores de 12 años.

#### Forma de administración

**BRUZOLIX** se administra por vía oral, con o sin alimentos.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

### ADVERTENCIAS

#### Disminución de células sanguíneas

El tratamiento con Ruxolitinib puede provocar reacciones hematológicas adversas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con **BRUZOLIX** debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con MF que presentan un recuento reducido de plaquetas (< 200.000/mm³) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante el tratamiento.

La trombocitopenia suele ser reversible, y el tratamiento consiste usualmente en la reducción de la dosis o la interrupción temporal de **BRUZOLIX**. No obstante, pueden necesitarse transfusiones de plaquetas, si están indicadas clínicamente.

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

La neutropenia (Recuento Absoluto de Neutrófilos [RAN] < 500/mm³) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la interrupción temporal de **BRUZOLIX**.

Se deben vigilar los hemogramas completos cuando sea clínicamente conveniente y se debe ajustar la dosis si fuera necesario.

#### Infecciones

Se han registrado infecciones oportunistas graves de bacterias, micobacterias, hongos y virus en pacientes tratados con Ruxolitinib. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves. Los médicos deben observar cuidadosamente a los pacientes que reciben **BRUZOLIX** para detectar signos y síntomas de infección y debe iniciarse inmediatamente el tratamiento adecuado. La terapia con **BRUZOLIX** no debe iniciarse hasta que las infecciones graves activas se hayan resuelto. Se han reportado casos de tuberculosis en pacientes que reciben Ruxolitinib. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa o inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales.

El aumento en la carga viral de Hepatitis B (VHB-ADN titulación), con su sin elevación asociada en la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, ha sido reportado en pacientes con infecciones crónicas de VHB tomando Ruxolitinib. No se conoce el efecto de **BRUZOLIX** sobre la replicación viral en pacientes con infección crónica de VHB. Los pacientes con infecciones crónicas de VHB deben ser tratados y controlados de acuerdo a 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 Progresiva Multifocal

Se ha reportado Leucoencefalopatía Progresiva Multifocal (LPM) durante el tratamiento con Ruxolitinib. Los médicos deben estar alertas sobre síntomas neuropsiquiátricos sugestivos de LPM. Si se sospecha LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado una LMP.

#### 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 los pacientes con MF y PV 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 Ruxolitinib. En pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

#### Lipemia anormal / lipemia elevada

El tratamiento con Ruxolitinib se ha asociado a un aumento en los parámetros lipídicos incluyendo colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos. Se recomienda monitorear los lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de **BRUZOLIX** en pacientes con disfunción renal grave. En pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en los recuentos plaquetarios (si padecen MF). En pacientes con PV y EICH se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis única de 10 mg. Las dosis posteriores en pacientes con MF, PV o EICH

deben ser administradas únicamente los días de hemodilísis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

#### Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de **BRUZOLIX** en los pacientes con MF o PV que presenten disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del fármaco. En pacientes con EICH que presenten insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis inicial.

#### Interacciones

Cuando **BRUZOLIX** deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4 o inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej. fluconazol), se ha de reducir la dosis un 50 %.

#### Efectos de la suspensión de Ruxolitinib

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la Mielofibrosis cuando se interrumpe el tratamiento. Ha habido casos de pacientes que interrumpieron el tratamiento con Ruxolitinib que experimentaron eventos adversos graves, particularmente en presencia de una enfermedad intercurrente aguda. No se ha establecido si la interrupción abrupta de Ruxolitinib contribuyó a estos eventos. A menos que se requiera una interrupción abrupta, se puede considerar una reducción gradual de la dosis de **BRUZOLIX**.

### PRECAUCIONES

#### Interacciones con otros medicamentos

#### Agentes que pueden alterar la concentración plasmática de Ruxolitinib

##### Inhibidores potentes del CYP3A4

En sujetos sanos que recibieron ketconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) en dosis de 200 mg dos veces al día durante cuatro días, el ABC de Ruxolitinib aumentó un 91 % y la vida media se prolongó de 3,7 horas a 6,0 horas.

Cuando Ruxolitinib se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, su dosis diaria total debe reducirse un 50 %, excepto en pacientes con EICH. No se ha observado que el efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con EICH tenga repercusiones en ningún parámetro del modelo farmacocinético poblacional. Es necesario vigilar estrechamente la aparición de citopenias y ajustar la dosis del paciente con arreglo a la seguridad y a la eficacia.

##### Inhibidores leves o moderados del CYP3A4

En sujetos sanos que recibieron la eritromicina (un inhibidor moderado del CYP3A4) en dosis de 500 mg dos veces al día durante cuatro días, el ABC de Ruxolitinib aumentó un 27 %.

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando **BRUZOLIX** se administra junto con inhibidores leves o moderados del CYP3A4 (como eritromicina). Es necesario vigilar estrechamente la aparición de citopenias cuando se inicie un tratamiento con un inhibidor moderado del CYP3A4.

##### Inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej. fluconazol)

En sujetos sanos que recibieron fluconazol, un inhibidor dual de CYP2C9 y CYP3A4, como una dosis única de 400 mg seguida de 200 mg una vez al día durante siete días, hubo un aumento del 232 % en el ABC de Ruxolitinib.

Una reducción de la dosis del 50 % se debe considerar cuando se utilizan medicamentos que son inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4.

Debe evitarse el uso concomitante de **BRUZOLIX** con dosis de fluconazol superior a 200 mg por día.

#### Inductores del CYP3A4

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando se inicia un tratamiento con un inductor del CYP3A4. Cabe la posibilidad de aumentar gradualmente la dosis de **BRUZOLIX** si la efectividad terapéutica disminuye durante un tratamiento con dichos inductores.

En sujetos sanos que recibieron rifampicina (un inductor potente del CYP3A4) en dosis de 600 mg una vez al día durante diez días, el AUC de Ruxolitinib (después de la administración de una dosis única) disminuyó un 71 % y la vida media se redujo de 3,3 a 1,7 horas. Se apreció un aumento de la cantidad relativa de metabolitos activos con respecto al compuesto original.

#### Glucoproteína P y otros transportadores

No se recomienda el ajuste de la dosis cuando Ruxolitinib se administra con sustancias que interactúan con la glucoproteína P y otros transportadores.

#### Sustratos del CYP3A4

Un estudio en sujetos sanos indicó que Ruxolitinib carece de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con el midazolam (un sustrato del CYP3A4).

#### Anticonceptivos orales

Un estudio en sujetos sanos indicó que Ruxolitinib no afecta la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, no se prevé que la coadministración de Ruxolitinib afecte la eficacia anticonceptiva de dicha asociación.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarzo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios reproductivos en ratas y conejos han demostrado embriotoxicidad y fetotoxicidad inducidas por Ruxolitinib.

Luego de la exposición prenatal, se observaron aumentos en la pérdida posimplantación en conejos, y reducción de los pesos fetales tanto en ratas como en conejos. En estos, los efectos se produjeron en exposiciones de aproximadamente 2 veces y 0,07 veces, respectivamente, en relación con la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos de 25 mg dos veces por día basada en ABC.

No se recomienda el uso de **BRUZOLIX** durante el embarazo. Se debe informar a la paciente del riesgo para el feto si se usa **BRUZOLIX** durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento.

#### Datos en animales

En un estudio con ratas y conejas gestantes se administró Ruxolitinib por vía oral durante el periodo de organogénesis en dosis de 15, 30 o 60 mg/Kg/d (ratas) o 10, 30 o 60 mg/Kg/d (conejas). No hubo indicios de teratogenia. Sin embargo, en las ratas tratadas con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/Kg/d) se observaron descensos de alrededor del 9 % en los pesos fetales. La exposición (ABC) que se alcanza con esta dosis es el doble de la exposición clínica que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día. En las conejas, con la dosis superior y causante de toxicidad materna (60 mg/Kg/d) se observaron descensos de alrededor del 8 % en los pesos fetales y un aumento de las resorciones tardías. La exposición que se alcanza con esta dosis es unas 0,07 veces la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas gestantes, los animales recibieron dosis de hasta 30 mg/Kg/d de Ruxolitinib entre la implantación y la lactación. Con la dosis máxima evaluada (asociada a una exposición inferior a la tercera parte de (0,3 veces) la que se alcanza con la dosis clínica máxima recomendada de 25 mg dos veces al día) no se observaron anomalías relacionadas con el fármaco en los índices de fecundidad, supervivencia materna y embriofetal, crecimiento o parámetros de desarrollo de las crías.

#### Lactancia

Se desconoce si Ruxolitinib se transfiere a la leche humana. No hay datos sobre los efectos de Ruxolitinib en el niño amamantado o los efectos de Ruxolitinib en la producción de leche. Ruxolitinib y/o sus metabolitos pasan fácilmente a la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de Ruxolitinib, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Se recomienda que las mujeres no amamanten durante el tratamiento con **BRUZOLIX**.

#### Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con potencial reproductivo que se han realizado estudios en animales que muestran que Ruxolitinib es perjudicial para el feto en desarrollo.

Las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que resultan en tasas de embarazo < 1 %) durante el tratamiento con **BRUZOLIX**.

#### Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo de ratas macho o hembra. En un estudio pre y posnatal en ratas, la fertilidad en la descendencia de la primera generación tampoco se vio afectada.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Mielofibrosis

La seguridad de Ruxolitinib en pacientes con MF se evaluó utilizando datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de Fase III (Estudio 1 y Estudio 2), incluidos datos de pacientes inicialmente aleatorizados a Ruxolitinib (n = 301) y pacientes que recibieron Ruxolitinib después del cruce de los tratamientos de control (n = 156). La mediana de exposición en la que se basan las categorías de frecuencia de RAM para los pacientes con MF fue de 30,5 meses (rango de 0,3 a 68,1 meses). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (83,8 %) y trombocitopenia (80,5 %).

Entre las reacciones hemáticas (de cualquier grado CTCAE: Criterios de terminología común para reacciones adversas) figuran casos de anemia (83,8 %), trombocitopenia (80,5 %) y neutropenia (20,8 %). La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (33,3 %), los mareos (21,9 %) e infecciones urinarias (21,4 %).

Las anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (40,7 %) y de aspartato-aminotransferasa (31,5 %) y la hipertrigliceridemia (25,2 %). Sin embargo, no se observó hipertrigliceridemia CTCAE grado 3 o 4 y alanina-aminotransferasa elevado o aspartato-aminotransferasa elevado de grado 4.

En los estudios clí

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

RA	EICH aguda (Estudio 5) (N = 201)			EICH crónica (Estudio 6) (N = 226)		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>3</sup> Grado ¼ (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, <sup>3</sup> Grado ¼ (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones por CMV	Muy frecuente	32,3	10,9 / 0,5	-	-	- / -
Sepsis	Muy Frecuente	25,4	4,0 / 17,9 <sup>a</sup>	-	-	- / -
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	17,9	6,0 / 0,5	Frecuente	9,3	1,3 / 0
Infecciones por virus BK	-	-	- / -	Frecuente	4,9	0,4 / 0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Trombocitopenia <sup>1</sup>	Muy frecuente	85,2	31,3 / 47,7	Muy frecuente	34,4	5,9 / 10,7
Anemia <sup>1</sup>	Muy frecuente	75,0	47,7 / N/A	Muy frecuente	68,6	14,8 / N/A
Neutropenia <sup>1</sup>	Muy frecuente	65,1	17,9 / 20,6	Muy frecuente	36,2	9,5 / 6,7
Panцитopenia <sup>1,2</sup>	Muy frecuente	32,8	N/A	-	-	- / -
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipercolesterolemia <sup>1</sup>	Muy frecuente	49,2	3,3 / 5,9	Muy frecuente	52,3	5,5 / 0,5
Ganancia de peso	-	-	-	Frecuente	3,5	0 / 0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	Frecuente	8,5	0,5 / 0	Muy frecuente	10,2	1,3 / 0
<b>Trastornos Vasculares</b>						
Hipertensión	Muy frecuente	13,4	5,5 / 0	Muy frecuente	15,0	5,3 / 0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Lipasa elevada <sup>1</sup>	-	-	-	Muy frecuente	35,9	9,5 / 0,4
Amilasa elevada <sup>1</sup>	-	-	-	Muy frecuente	32,4	4,2 / 2,7
Nauseas	Muy frecuente	16,4	0,50	-	-	- / -
Estreñimiento	-	-	-	Frecuente	6,6	0 / 0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
AL.T elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	54,9	17,6 / 1,5	Muy frecuente	43,1	4,7 / 0,9
AT elevada <sup>1</sup>	Muy frecuente	52,3	7,8 / 0	Muy frecuente	52,2	3,1 / 0,9
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
CPK en sangre elevada <sup>1</sup>	-	-	-	Muy frecuente	31,1	1,0 / 1,4
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Creatinina en sangre elevada <sup>1</sup>	-	-	-	Muy frecuente	38,4	1,3 / 0

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

<sup>2</sup> Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina < 100 g/L, una cifra de plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L y una cifra de neutrófilos < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. No se han definido grados según los CTCAE.

<sup>3</sup> CTCAE, versión 4.03.

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

**Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos en la literatura (frecuencia no conocida)**

La tuberculosis como una reacción adversa se ha observado después de la comercialización con Ruxolitinib en pacientes con Policitemia Vera a través de informes de casos espontáneos y en la literatura. Debido a que los casos se notificaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable la frecuencia, que por lo tanto se caracteriza como "no conocida".

**Descripción de reacciones adversas específicas**

**Anemia**

En los estudios clínicos de Fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de Grado 2 o superior (CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3 %) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Ruxolitinib, las disminuciones medias de hemoglobina alcanzaron un nadir de casi 15 a 20 g/L por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego se recuperaron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado estacionario de alrededor de 10 g/L por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el Estudio 1, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4 % de los pacientes tratados con Ruxolitinib y el 37,1 % de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el Estudio 2, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4 % en el grupo de Ruxolitinib y del 38,4 % en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible.

Durante el estudio aleatorizado en los Estudios 3 y 4, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con PV (40,8 %) en comparación con el 82,4 % en los pacientes con MF. La frecuencia de eventos de Grado 3 o 4 según CTCAE fue de 1,1 % en pacientes con PV, mientras que en pacientes con MF, la frecuencia fue 42,5 %.

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

**Trombocitopenia**

En los pacientes con MF que presentaron trombocitopenias de Grado 3 o 4 en los estudios clínicos de Fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la trombocitopenia fue de aproximadamente 8 semanas. La trombocitopenia se solía revertir al reducir la dosis o interrumpir la administración de la misma. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación del recuento de plaquetas por encima de los 50.000/mm<sup>3</sup> fue de 14 días. Durante el periodo de randomización se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5 % de los pacientes que recibieron Ruxolitinib y al 5,8 % de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se retiró el tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7 % de los pacientes del grupo de Ruxolitinib y en el 0,9 % de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con recuento de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 200.000/mm<sup>3</sup> antes de instaurar Ruxolitinib tuvieron una mayor frecuencia de trombocitopenias de Grado 3 o 4 que los que tenían recuento de plaquetas > 200.000/mm<sup>3</sup> (64,2 % frente a 35,4 %).

Durante el periodo aleatorizado en los Estudios 3 y 4, el porcentaje de pacientes que presentó trombocitopenia fue menor en aquellos con PV (16,8 %) que aquellos con MF (69,8 %). La frecuencia de trombocitopenia grave (Grado 3 o 4 según CTCAE) fue menor en los pacientes con PV (3,3 %) que en aquellos con MF (11,6 %).

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

**Neutropenia**

En los pacientes con MF que presentaron neutropenias de Grado 3 o 4 en los estudios clínicos de Fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas aproximadamente. Durante el periodo de aleatorización de los estudios se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenias en el 1,3 % de los pacientes, y el 0,3 % de los paciees interrumpieron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Durante el período aleatorizado de los Estudios 3 y 4 de PV, se observó neutropenia en 3 pacientes (1,6 %), uno fue neutropenia de Grado 4 según CTCAE. Durante el seguimiento a largo plazo, 2 pacientes informaron neutropenia de grado 4 según el CTCAE.

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

**Infecciones**

Durante el periodo aleatorizado de los dos estudios de Fase III sobre PV, se observó un caso (0,5 % de infección del tracto urinario de grado 3/4. La tasa de herpes zóster fue del 4,3 %, incluido un caso notificado de neuralgia posherpética de grado 3 y 4. Durante el periodo de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 11,8 % y en el 14,7 % de los pacientes, respectivamente.

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

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

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

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Mecanismo de acción**

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas de la familia Jano (JAK) JAK1 y JAK2 (valores de C<sub>50</sub> 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 vía 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 disregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas y a una mayor proliferación y sobrevida de células malignas.

Se sabe que la MF y la PV son neoplasias mieloproliferativas (NMP) asociada a la disregulación de la transducción de señales mediada por las enzimas JAK1 y JAK2. Se cree que la base de la disregulación 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 MF presentan una disregulación de la transducción de señales mediada por las JAK, independientemente del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK2V617F. Más del 95 % de los pacientes con PV tienen mutaciones activadoras en el gen JAK2 (V617F o en el exon 12). Ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares, dependientes de citoquinas, de neoplasias malignas hematológicas, así como la proliferación de células BaF3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F; la C<sub>50</sub> 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-alfa, IL-6) y dio lugar a una sobrevida murina significativamente mayor en dosis que no produjeron efectos mielodepresores.

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

**Efectos farmacodinámicos**

El tratamiento con Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citoquinas, en sangre de sujetos sanos y pacientes con MF. 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 MF, lo cual indica que no se produce una acumulación de compuesto original ni de metabolitos activos.

En pacientes con MF, el aumento inicial de los marcadores de la inflamación asociados a síntomas generales, como TNF alfa, IL-6 y CRP, disminuyó después del tratamiento con Ruxolitinib. Los pacientes con MF no se volvieron resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con Ruxolitinib con el paso del tiempo. En pacientes con PV, el aumento inicial de los marcadores inflamatorios también disminuyó 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 (dosis supratrapéutica), lo cual indica que Ruxolitinib no tiene efectos sobre la repolarización cardíaca.

## FARMACOCINÉTICA

**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<sub>max</sub>) 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 más. La C<sub>max</sub> 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 de Ruxolitinib al administrar el medicamento con una comida rica en grasas. La C<sub>max</sub> 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 estado estacionario es de 72 litros en pacientes con MF con una variabilidad interindividual del 29,4 % y 75 litros en pacientes con policitemia vera con una variabilidad interindividual asociada de 22,6 %. In *vitro*, casi el 97 % de Ruxolitinib presente en concentraciones 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.

**Biотransformación**

De acuerdo con datos de los estudios efectuados *in vitro* indican que tanto las enzimas CYP3A4 como la CYP2C9 son las principales responsables del metabolismo de 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 ABC original, respectivamente. Dichos metabolitos tienen entre la mitad y un quinto de la actividad farmacológica original relacionado con la JAK. La suma de los metabolitos activos tomados en conjunto contribuye al 18 % de la farmacodinamia general de Ruxolitinib. Los estudios *in vitro* 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 [<sup>14</sup>C]-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 estudios de administración de dosis únicas y repetidas.

**Poblaciones especiales**

*Efectos de la edad, el sexo biológico o la raza*

No se observaron diferencias relevantes en la farmacocinética de Ruxolitinib entre sujetos sanos de distinto sexo o raza. En un análisis farmacocinético de una población de pacientes con MF, no se observó una relación evidente entre la depuración oral y la edad o la raza de los pacientes. La depuración fue de 17,7 L/h en las mujeres y de 22,1 L/h en los varones y la variabilidad interindividual fue del 39 % en pacientes con MF. La depuración fue de 12,7 L/h en los pacientes con PV, con una variabilidad interindividual del 42 %, y no se observó una relación clara entre la depuración oral y el sexo, la edad o la raza de la persona en esta población de pacientes.

*Pacientes pediátricos*

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

*Insuficiencia renal*

Después de la administración de una dosis única de 25 mg de Ruxolitinib, la farmacocinética en sujetos que padecían diversos grados de disfunción renal y en sujetos con función renal normal fue similar. Sin embargo, los valores de ABC plasmáticos de los metabolitos del Ruxolitinib tendían a aumentar a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal y en forma más pronunciada en los sujetos con nefropatía terminal que necesitaban hemodilíasis. 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 pacientes con nefropatía terminal se recomienda modificar la pauta posológica.

*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 65 % en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal y no reveló ninguna relación clara con el grado de disfunción hepática a juzgar por las puntuaciones de *Child-Pugh*. En pacientes con disfunción hepática, la vida media de eliminación terminal fue mayor que en los controles sanos (4,1-5,0 horas frente a 2,8 horas). Se recomienda reducir la dosis en pacientes con MF y PV que presenten disfunción hepática.

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

## SOBREDOSIFICACIÓN

No hay tratamiento específico contra la sobredosificación de Ruxolitinib. Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Las dosis superiores a las dosis repetidas recomendadas se asocian a una mayor mielosupresión (p. ej., leucopenia, anemia y trombocitopenia). Se debe administrar un tratamiento complementario adecuado. No cabe esperar que la hemodilíasis fomente la eliminación de **BRUZOLIX**.

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

## PRESENTACIÓN

**BRUZOLIX/ Ruxolitinib 5 mg:** Envases conteniendo 60 comprimidos.

**BRUZOLIX/ Ruxolitinib 10 mg:** Envases conteniendo 60 comprimidos.

**BRUZOLIX/ Ruxolitinib 15 mg:** Envases conteniendo 60 comprimidos.

**BRUZOLIX/ Ruxolitinib 20 mg:** Envases conteniendo 60 comprimidos.

## CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25 °C.

# INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea esta guía de **BRUZOLIX** detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

### 1. ¿Qué es BRUZOLIX y para qué se utiliza?

**BRUZOLIX** contiene el principio activo Ruxolitinib.

**BRUZOLIX** se utiliza para el tratamiento de:

*Mielofibrosis (MF)*

**BRUZOLIX** está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MF prima (tanto en forma de MF idiopática crónica, MF secundaria a Policitemia Vera o MF secundaria a trombocitemia esencial).

La MF es un trastorno de la médula ósea en el que la médula es sustituida por tejido cicatricial. La médula anómala deja de producir células sanguíneas normales en cantidad suficiente y ello da por resultado un bazo significativamente agrandado (hipertrofiado). **BRUZOLIX** puede reducir el tamaño del bazo en los pacientes que sufren de distintas formas de MF, pues bloquea de forma selectiva unas enzimas denominadas quinasas de la familia Jano, concretamente las enzimas JAK1 y JAK2, y de esa forma alivia los síntomas y reduce el riesgo de que ocurran complicaciones sanguíneas o vasculares potencialmente graves.

*Policitemia Vera (PV)*

**BRUZOLIX** está indicado para el tratamiento de los pacientes con PV que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

La PV es un trastorno de la médula ósea, en el cual la médula produce demasiados glóbulos rojos. La sangre se vuelve más espesa como consecuencia del aumento de glóbulos rojos. **BRUZOLIX** puede aliviar los síntomas, reducir el tamaño del bazo y el volumen de los glóbulos rojos producidos en los pacientes con policitemia vera al bloquear de manera selectiva unas enzimas llamadas quinasas Janus asociadas (JAK1 y JAK2) y por ende posiblemente reduciendo el riesgo de complicaciones sanguíneas o vasculares graves.

*Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH)*

**BRUZOLIX** está indicado para el tratamiento de los pacientes con EICH aguda y crónica, que tengan al menos 12 años y presenten una respuesta insuficiente a corticosteroides u otras terapias sistémicas. La EICH es una complicación que se produce después del trasplante, cuando unas células específicas (linfocitos T) del injerto de médula ósea del donante no reconocen las células u órganos del receptor y los atacan. **BRUZOLIX** inhibe de manera selectiva las enzimas JAK1 y JAK2, que son dos cinasas de la familia Jano; con ello reduce los signos y síntomas de la EICH en sus formas aguda y crónica y logra que la enfermedad mejore y las células trasplantadas sobrevivan.

Si tiene alguna duda con respecto al modo de acción de **BRUZOLIX** o desea saber el motivo de que le haya prescripto este medicamento, pregunte al médico.

### 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar BRUZOLIX?

**No tome BRUZOLIX:**

- Si es alérgico a Ruxolitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Antes de iniciar el tratamiento con **BRUZOLIX**

Comuniqué a su médico:

- Si padece alguna infección.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si usted está tomando otros medicamentos.
- Si usted ha tenido cáncer de piel.
- Si usted ha tenido tuberculosis.
- Si a usted se le ha diagnosticado el virus de la hepatitis B

*Durante el tratamiento con BRUZOLIX*

- Informe a su médico de los siguientes eventos:
  - Si nota hematomas (moretones) o un sangrado imprevisto, se siente inusualmente cansado, tiene dificultad para respirar al hacer ejercicio o en reposo, surfe de palidez o padece infecciones frecuentes (signos de trastornos sanguíneos).
  - Si nota algún síntoma de infección o si usted padece una erupción cutánea dolorosa con ampollas (signos de Herpes Zóster).
  - Si usted experimenta tos crónica con esputo con sangre, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (signos de tuberculosis).
  - Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas o si alguna persona cercana nota que usted tiene alguno de estos síntomas: confusión o dificultad para pensar, pérdida del equilibrio o dificultad para caminar, torpeza, dificultad para hablar, disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo, visión borrosa o pérdida de la visión (estos son signos de leucoencefalopatía progresiva multifocal).
  - Si usted nota cambios en su piel. Esto puede requerir más observación, ya que ciertos tipos de cáncer de piel (no melanoma) han sido informados.

*Supervisión durante el tratamiento con BRUZOLIX*

Supervisión de que usted comience el tratamiento con **BRUZOLIX**, el médico le hará unos análisis de sangre para determinar la dosis inicial que le conviene. Su médico controlará cuidadosamente si usted tiene signos o síntomas de infección antes de iniciar y durante su tratamiento con **BRUZOLIX**.

Durante el tratamiento con **BRUZOLIX** también le harán análisis de sangre para vigilar la cantidad de células sanguíneas de su organismo (glóbulos blancos, rojos y plaquetas) y ver cómo responde usted al tratamiento. Si **BRUZOLIX** produce algún efecto indeseado en dichas células, puede que el médico le ajuste la dosis o que interrumpa el tratamiento. Su médico también puede controlar regularmente el nivel de lípidos (grasas) en la sangre.

**Advertencias y precauciones**

**Otros medicamentos y BRUZOLIX**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos de venta sin receta.

Es muy importante que diga al médico si usted está tomando alguno de los medicamentos que se mencionan a continuación, pues podría ser necesario ajustar la dosis de **BRUZOLIX**.

- Ciertos medicamentos que se utilizan para tratar las infecciones, como los medicamentos contra las infecciones ocasionadas por hongos (antimicóticos como, pero no limitado a, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol y voriconazol) o los medicamentos contra algunas infecciones producidas por bacterias (como, pero no limitado a, los antibióticos del tipo de claritromicina y telitromicina) o los medicamentos contra las infecciones provocadas por virus, incluidos pero no limitados a los medicamentos contra el SIDA (como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir).
- Nefazodona, que es un medicamento contra la depresión.</



<b>Código</b>	012275-0125	<b>Rev.</b>	02
<b>Producto</b>	BruzoliX Ruxolitinib 20 mg		
<b>Filial</b>	AR		
<b>Material</b>	Estuche		
<b>Medidas</b>	50 x 50 x 105 mm		
<b>Plano</b>	PL0245		
<b>Fecha</b>	25 / 11 / 2025		

**Motivo de emisión:**  
R01: Lanzamiento  
R02: Agrega núm. Cert.

Basado en archivo: --

<b>Colores</b>		<b>Cant.</b>	03
	PANT. 1788 C		
	PANT. 431 C		
	PANT. 354 C		

**ADVERTENCIA PARA LA IMPRENTA:**  
**NO UTILIZAR ARCHIVOS EN FORMATO PDF PARA IMPRESIÓN**  
Iniciar proceso de impresión sólo desde archivos ai/eps.  
El Laboratorio no se responsabiliza por errores u omisiones del diseño realizados por la imprenta.

Otros	NO imprime
	Troquel
	Reserva de barniz
	Nº de boca aplicado por el proveedor
	Pie de imprenta aplicado por el proveedor

**Copyright**  
Este arte y su contenido es propiedad de Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
Prohibida su distribución, alteración o reproducción total o parcial sin la autorización de personal responsable.

**Aprobación**




**BruzoliX #20 mg**

**BRILLE ALTO RELIEVE EN SECO**