

RUXOLITINIB

Lo básico para su uso



<http://reference.medscape.com/drug/formulary/jakafi-ruxolitinib-999703#10>

RESPONSABILIDAD

- Finalmente, **si usted usa la droga es que la sabe usar.**
- Puede haber errores en mi presentación (no buscados), así que corrobore todo antes de tomar decisiones...



MIELOFIBROSIS PRIMARIA

- **A1 + A2 + 2 criterios B**
 - A1: Fibrosis en la médula (FM) ósea >2 (de 0-4)
 - A2: Mutación patogénica (ie, JAK2 o MPL) o ausencia de bcr/abl y causas reactivas de FM
- B1: Esplenomegalia palpable
- B2: Anemia inexplicada
- B3: Leuco-eritroblastosis
- B4: Dacriocitos
- B5: Síntomas constitucionales
 - Sudoración nocturna
 - Pérdida de peso >10% en 6 meses
 - Fiebre (>37.5)
 - Dolor óseo difuso
- B6: Eritropoyesis extramedular documentada patológicamente

Reilly JT, *BJH*, 2012, 158, 453-471



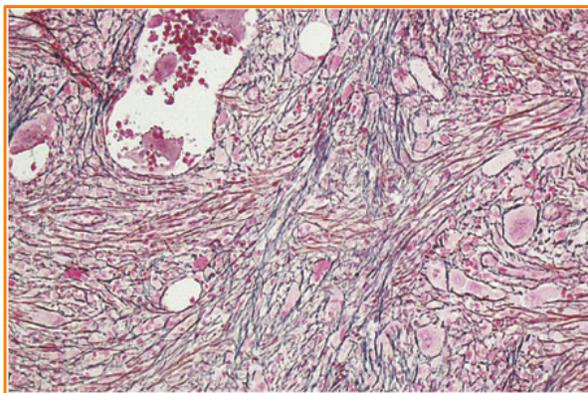
MIELOFIBROSIS POST PV Y POST ET

- **A1 + A2 + 2 criterios B**
 - A1: Fibrosis en la médula (FM) ósea >2 (de 0-4)
 - A2: Diagnóstico previo de Policitemia Vera (PV) o Trombocitosis Esencial (ET)
- B1: Esplenomegalia palpable reciente, o crecimiento >5 cm
- B2: Anemia inexplicada con disminución >2 g/dL de la hemoglobina basal
- B3: Leuco-eritroblastosis
- B4: Dacriocitos
- B5: Síntomas constitucionales
 - Sudoración nocturna
 - Pérdida de peso >10% en 6 meses
 - Fiebre (>37.5)
 - Dolor óseo difuso
- B6: Eritropoyesis extramedular documentada patológicamente

Reilly JT, *BJH*, 2012, 158, 453-471



MIELOFIBROSIS PRIMARIA

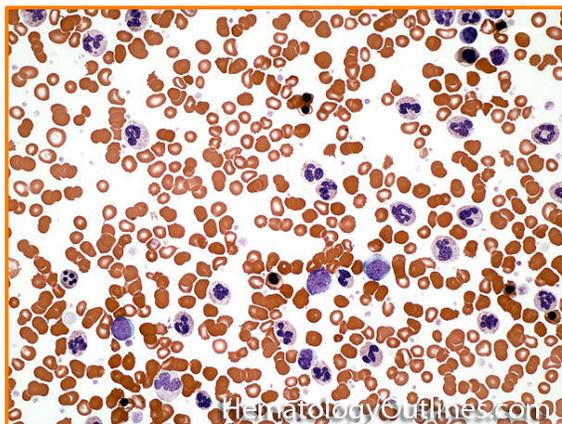


Mielofibrosis

- Grado 2 de MF que muestra un incremento difuso y denso en las fibras de reticulina con intersecciones frecuentes y haces colágenos focales (Gomori, 20X)



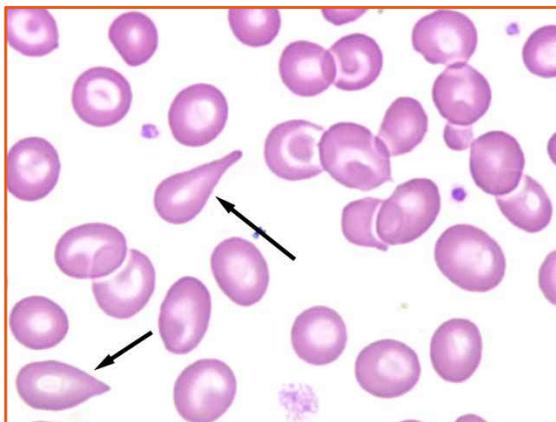
LEUCOERITROBLASTOSIS



- Implica infiltración medular por tumor, enfermedad de depósito, fibrosis, etc. También ocurre con hemólisis severa
- Se caracteriza por presencia en sangre periférica de:
 - Numerosos poiquilocitos
 - Normoblastos
 - Reticulocitosis de bajo grado (2-5%)
 - Leucocitos inmaduros circulantes (mielocitos y metamielocitos)



DACRIOCITOS



- El dacriocito (eritrocito en forma de lágrima) es una forma de poiquilocito que ocurre con frecuencia en anemias mieloptísicas (donde la médula está infiltrada por tejido NO hematopoyético normal) como en la mielofibrosis



MIELOFIBROSIS: CRITERIOS PRONÓSTICOS

Factores adversos (FA)

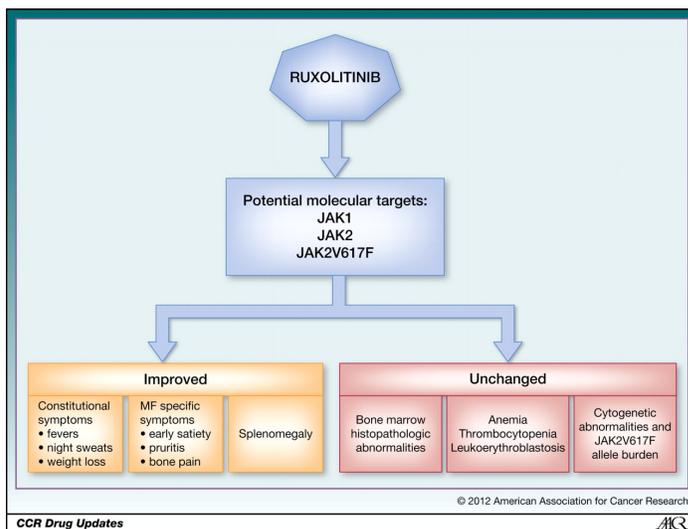
- Edad >65 años
- Síntomas constitucionales
- Hemoglobina <10 g/dL
- Leucocitos >25k/mm³
- Blastos circulantes >1%
- Plaquetas <100k/mm³
- Transfusión de Glóbulos Rojos
- Cariotipo desfavorable

DIPSS-Plus

- **Bajo** – 0 FA (mOS: 15 años)
- **Intermedio 1** – 1 FA (mOS: 6.5 años)
- **Intermedio 2** – 2 a 3 FA (mOS: 2.9 años)
- **Alto** – 4, o más FA (mOS: 1.3 años)



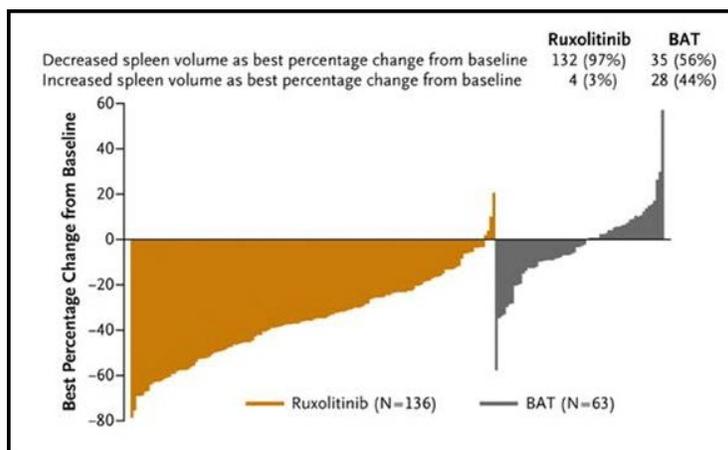
RUXOLITINIB: ACCIÓN



RUXOLITINIB: INDICACIÓN

- **Mielofibrosis de riesgo intermedio o alto, incluidas**
 - Mielofibrosis primaria
 - Mielofibrosis secundaria a policitemia vera
 - Mielofibrosis secundaria a trombocitosis esencial

RUXOLITINIB: INDICACIÓN



- Verstovsek S, et al. N Engl J Med 2012; 366:799-807
- Harrison C, et al. N Engl J Med 2012; 366:787-798



RUXOLITINIB: DOSIS INICIAL 1

- **Depende del recuento de plaquetas:**
 - Evaluar el recuento de plaquetas antes de iniciar el Ruxolitinib, y proceda así:
 - Recuento de plaquetas >200k/mm³: 20 mg vía oral cada 12 horas
 - Recuento de plaquetas 100-200k/mm³: 15 mg vía oral cada 12 horas
 - Recuento de plaquetas de 50-100k/mm³: 5 mg vía oral cada 12 horas
 - **No se debe tomar Ruxolitinib con plaquetas por debajo de 50k/mm³**
 - Se debe titular la dosis basado en respuesta
 - **No exceder la dosis de 25 mg vía oral cada 12 horas (BID).**
 - El Ruxolitinib se puede tomar CON o SIN alimentos (se absorbe bien)
 - Evaluar Colesterol, ALT, AST durante el tratamiento
 - Repetir hemograma cada 2 semanas, y ajuste la dosis según recuento de plaquetas...



RUXOLITINIB: DOSIS INICIAL 2

- Dosis inicial con disfunción renal leve a moderada (CrCl 15-59 mL/min)
 - 10 mg BID si plaquetas >100k/mm³
- Dosis inicial con disfunción hepática
 - 10 mg BID si plaquetas >100k/mm³
- No tomar Ruxolitinib en:
 - Falla renal severa (CrCl<15) – en ausencia de diálisis
 - Insuficiencia renal leve / moderada (CrCl 15-59) y plaquetas <100k/mm³
 - disfunción hepática con plaquetas <100k/mm³
- Se puede tomar Ruxolitinib en diálisis
 - La dosis inicial es 20 o 15 mg BID si el recuento plaquetario es >200 o >100k/mm³, respectivamente



RUXOLITINIB: AJUSTE DE DOSIS 1

- Interrumpa el Ruxolitinib si el recuento de plaquetas <50k/mm³
- Se reinicia cuando el recuento de plaquetas >50k/mm³
- La nueva dosis se establece según el recuento de plaquetas así:
 - >125k/mm³ – 20 mg BID
 - 100-125k/mm³ – 15 mg BID
 - 75-100k/mm³ – 10 mg BID
 - 50-75k/mm³ – 5 mg BID



RUXOLITINIB: AJUSTE DE DOSIS 2

- Reducción de dosis de Ruxolitinib según recuento plaquetario así:
 - Si la dosis es por debajo de 5 mg BID, no la modifique a menos que el recuento de plaquetas $<50k/mm^3$
 - Recuento plaquetario 100-125k/mm³: disminuya 5 mg si toma 25 o 20 mg por dosis (a 20 o 15, respectivamente). Continúe con la misma dosis si tomaba 15 mg o menos por dosis.
 - Recuento plaquetario 75-100k/mm³: 10 mg BID
 - Recuento plaquetario 50-75k/mm³: 5 mg BID
 - Recuento plaquetario $<50k/mm^3$: suspender



RUXOLITINIB: AJUSTE DE DOSIS 3

- Incremento de dosis si la respuesta es insuficiente
 - En incrementos de 5 mg por dosis.
 - Dosis máxima de Ruxolitinib 25 mg BID
 - No incrementarla en las primeras 4 semanas, luego se puede incrementar cada 2 semanas
 - No incrementar si no satisface parámetros plaquetarios o si hay neutropenia

- Considere incremento de la dosis en quienes satisfagan los tres criterios siguientes
 - No respuesta (disminución de la esplenomegalia inferior al 50% por clínica / 35% por CT)
 - Recuento plaquetario $>125k/mm^3$ (nunca por debajo de 100k/mm³)
 - Granulocitos $>0.75k/mm^3$



RUXOLITINIB: SUSPENSIÓN DEFINITIVA

- Se debe suspender el Ruxolitinib cuando:
 - La dosis máxima tolerada es 5 mg BID
 - Después de 6 meses no hay reducción de la esplenomegalia o mejoría sintomática
 - Es imperativo tomar un inhibidor potente de la CYP3A4 y plaquetas <100k/mm³
 - Reacciones de hipersensibilidad al Ruxolitinib
 - Disfunción hepática o renal y recuento de plaquetas <100k/mm³
 - Recuento de granulocitos <0.75k/mm³



RUXOLITINIB: INTERACCIONES

- Precaución con coadministración de Ruxolitinib con otros inhibidores de la CYP3A4
 - Dosis inicial de Ruxolitinib cuando se coadministra con inhibidor potente de la CYP3A4: 10 mg BID, siempre y cuando el recuento de plaquetas >100k/mm³
- Ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A4
 - Atazanavir, boceprevir, **clarithromycin**, conivaptan, darunavir,
 - delavirdine, fosamprenavir, **toronja**, imatinib, indinavir, **isoniazid**, **itraconazole**
 - Ivacaftor, **ketoconazole**, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, nicardipine
 - **Posaconazole**, quinidine, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, tipranavir
 - **voriconazole**



RUXOLITINIB: EFECTOS ADVERSOS

>10%

- **>10%**
- Anemia (96.1%)
- Trombocitopenia (69.7%)
- Elevación ALT, grado 1 (25.2%)
- Equimosis (23.2%)
- Neutropenia (18.7%)
- Mareo (18.1%)
- Incremento AST, grado 1 (17.1%)
- Incremento colesterol, grado 1 (16.8%)
- Cefalea (14.8%)



RUXOLITINIB: EFECTOS ADVERSOS

>10%

- **>10%**
- Anemia (96.1%)
- Trombocitopenia (69.7%)
- Elevación ALT, grado 1 (25.2%)
- Equimosis (23.2%)
- Neutropenia (18.7%)
- Mareo (18.1%)
- Incremento AST, grado 1 (17.1%)
- Incremento colesterol, grado 1 (16.8%)
- Cefalea (14.8%)

1-10% y <1%

- **1-10%**
- Infección urinaria (9%)
- Ganancia de peso (7.1%)
- Flatulencia (5.2%)
- Herpes zoster (1.9%)
- Incremento ALT, grado 2 (1.9%)
- Incremento ALT, grado 3 (1.3%)
- **<1%**
- Incremento AST, grado 2 (0.6%)
- Incremento en el colesterol, grado 2 (0.6%)





MAURICIO LEMA MEDINA

Referencias relevantes:

Verstovsek S, et al. N Engl J Med 2012; 366:799-807

Harrison C, et al. N Engl J Med 2012; 366:787-798

02.2014

<http://reference.medscape.com/drug/formulary/jakafi-ruxolitinib-999703#10>

