



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6314**

BUENOS AIRES **16 OCT 2013**

VISTO el expediente Nº 1-47-19846-12-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que mediante las actuaciones referenciadas en el visto de la presente disposición la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial NOVEX® y nombre genérico RITUXIMAB.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6 3 1 4

uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que asimismo el artículo 3º del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993).

Que el artículo 1º del Decreto N° 9763/64, reglamentario de la Ley 16463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1º de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el

JH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6314**

Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.

Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y está facultada para otorgar su registro sanitario, de acuerdo a los requisitos y procedimientos establecidos en cada caso.

Que el Decreto Nº 150/92 (T.O. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos Nº 16.463, estableció una serie de definiciones, normas y procedimientos, que constituyen la base sobre la cual se sustenta todo lo relacionado con el registro, elaboración, fraccionamiento, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos y especialidades medicinales.

Que de conformidad a las prescripciones de dicho decreto se entiende por medicamento a “toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra” (art 1º inciso a).

Que por su parte el inciso b) del citado artículo define principio activo o droga farmacéutica como “toda sustancia o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana”.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 63114

Que asimismo el inciso c) define nombre genérico como "denominación de un principio activo o droga farmacéutica, o cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud".

Que finalmente el inciso d) define especialidad medicinal como "todo medicamento designado por su nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable".

Que el concepto de medicamento comprende, entre otros, a aquellos de origen sintético, semisintético y a los de origen biológico, cuya diferencia consiste básicamente en que éstos últimos se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o son entidades vivientes tales como células o tejidos o son derivados de éstos, pudiendo ser aislados de una variedad de fuentes naturales de origen humano, animal o microorganismos, u obtenidos por métodos biotecnológicos u otras tecnologías, siendo por ende más complejos de caracterizar, requiriéndose



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6314**

para ello una descripción más detallada de su estructura y de su proceso de manufactura.

Que teniendo en cuenta lo expuesto precedentemente, se dictó la Disposición ANMAT Nº 7075/11 la cual establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico; y sus complementarias Nº 3397/12 y Nº7729/12, que aprueban los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e Inscripción de medicamentos biológicos y/o anticuerpos monoclonales obtenidos por los métodos de ADN recombinante y de aquellos medicamentos de cuya composición cuali-cuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tengan antecedentes en otros medicamentos biológicos autorizados y registrados por A.N.M.A.T. u otra Autoridad Sanitaria Reguladora, respectivamente.

Que por las características que presenta el producto NOVEX® / RITUXIMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11 y 3397/12.

Que a fs. 2371 a 2389 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación realizado en forma conjunta por las diferentes áreas de evaluación farmacéutica y biológica, pre-clínica y clínica de esta Administración Nacional, mediante el cual se concluye que el



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6314

producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto NOVEX® para la indicación solicitada.

Que asimismo, las mencionadas áreas técnicas, en el aludido informe, enumeran las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea "bajo receta archivada"; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico desarrollada como similar a la especialidad medicinal tomada como referente deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; y 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel

SA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6314

para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir al producto NOVEX® / RITUXIMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que con relación al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), se advierte que la recurrente lo ha presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia por Expediente N° 1-47-2990-13-0 a los efectos de solicitar su evaluación, debiendo contar con su aprobación con anterioridad a la comercialización del producto en el mercado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 63114

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional ha tomado la intervención de su competencia.

Que por todo lo expuesto, corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NOVEX® y nombre genérico RITUXIMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2.1 será elaborada en



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6314

la República Argentina con los Datos Identificatorios Característicos obrantes en el Anexo I de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Establécese que la presente autorización se encuentra sujeta al cumplimiento de las obligaciones establecidas en la normativa vigente, en particular a los aspectos relacionados con la fabricación, importación y control por parte de los establecimientos involucrados en dichas actividades, los cuales obran en el Anexo II de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Autorízase el texto del proyecto de rótulo de fs. 2484 y el texto del proyecto de prospecto de fs. 2426/2454 que obran en el Anexo III de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- 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.

ARTICULO 5º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM que obra en el Anexo IV de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 6º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, el titular del mismo deberá

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 63114

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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 y contar con el Plan de Gestión de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 7º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A, deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTICULO 8º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTICULO 10º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 5º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 11º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,

g *H*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6314**

conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV que forman parte integrante de la misma. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-47-19846-12-9

DISPOSICION N°:

6314

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

6314

ANEXO I

RESUMEN DE LOS DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1 - NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NOVEX®

- Nombre de/de los Ingrediente/s Activos/s Farmacéutico/s

Rituximab

1. Entidad Molecular nueva

No

2. Origen del Producto

Biotecnológico

3. CODIGO ATC

L01XC02

4. CLASIFICACION FARMACOLOGICA

Agente antineoplásico/ anticuerpo monoclonal

5. COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

JA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.



Vial 100.0 mg/10 ml

Cada ml contiene 10 mg

10 ml de la solución contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Rituximab	100	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de sodio	90.0	mg
Citrato de sodio dihidratado	73.5	mg
Polysorbato 80 (Tween 80)	7.0	mg
Acido clorhídrico	Cs-pH6.5	cs
Hidróxido de sodio	Cs-pH6.5	cs
Agua para inyección	10	ml

Vial 500.0 mg/50 ml

Cada ml contiene 10 mg

Handwritten signature



63114

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

50 ml de la solución contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Rituximab	500.0	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de sodio	450	mg
Citrato de sodio dihidratado	367.5	mg
Polysorbato 80 (Tween 80)	35.0	mg
Acido clorhídrico	Cs-pH6.5	cs
Hidróxido de sodio	Cs-pH6.5	cs
Agua para inyección	10	ml

6. CONCENTRACIÓN

100 mg/10 mL

500 mg/50ml

7. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable para perfusión, para diluir

Solución transparente e incolora

[Handwritten signatures]



6377

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

8. DATOS FARMACEUTICOS

Naturaleza y contenido del Envase/s primario/s

Vial de vidrio tipo I con tapón

Presentación

Envase con 1 vial de 100 mg (10 ml)

Envase con 2 viales de 100 mg (10 ml)

Envase con 1 vial de 500 mg (50 ml)

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Periodo de validez

12 meses

Precauciones especiales de conservación

Conservación: 2°C y 8°C

No congelar ni agitar.

Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlo de la luz.

9. CONDICION DE VENTA

Venta bajo receta archivada

10. Origen de elaboración

Producto de origen nacional

Handwritten signature



6314

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

11. DATOS CLINICOS

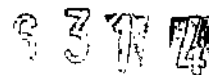
Indicación/es terapéutica/s autorizada/s

Linfoma No Hodgkin (LNH). En pacientes con linfoma no- Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. En pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento. En pacientes con linfoma no Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimioresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, rituximab esta indicado como monoterapia. En pacientes con LNH difuso de células B grandes CD20 positivas, esta indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, dosorrubicina, vincristina, prednisolona).

En pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC) que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, rituximab esta indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpo monoclonales, rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR): En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros

9 H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) Rituximab en combinación con metotrexato (MX) ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos x y mejorar la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.

En pacientes adultos con granulomatosis de Wegener GW y poliangeilitis microscópica PSM está indicado en combinación con glucocorticoides.

Vía/s de administración- Posología

Parenteral

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas.

Infecciones graves y activas (ver Precauciones y advertencias)

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis reumatoide.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas.

Infecciones graves, activas.



63174

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

El uso de Rituximab puede asociarse con un riesgo mayor de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se debe controlar al paciente durante intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico de LMP tales como los cognitivos y psiquiátricos. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con rituximab permanentemente.

Debido a la infusión endovenosa, los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, incluso fatales. Las reacciones severas ocurren generalmente durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos de haber comenzado. Incluyen urticaria, hipotensión fiebre, broncoespasmo shock angiogénico, efecto anafiláctico y/o muerte. Se debe medicar a los pacientes previamente a la infusión endovenosa con paracetamol y antihistamínicos y en los pacientes con AR con glucocorticoides, previamente a la infusión endovenosa.

El síndrome de liberación de citoquinas graves puede estar asociado a un síndrome de lisis tumoral que desencadena una insuficiencia renal, respiratoria y muerte del paciente. Se debe hidratar a los pacientes en forma adecuada,

A H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

63174

administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente la función renal.

El tratamiento con rituximab puede provocar insuficiencia cardíaca, arritmias del tipo de la fibrilación auricular, y/o infarto agudo de miocardio. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con antecedentes cardiológicos y la cardiotoxicidad secundaria a agentes quimioterápicos.

En pacientes tratados con drogas del tipo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20 como el rituximab puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte.

Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B solicitando AgHBs y antiHBc. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa se deberá seguir clínicamente y con laboratorio de búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego de finalizar la terapia con el mismo.

Embarazo: Rituximab no debe administrarse en mujeres embarazadas, a menos que el beneficio esperado supere al riesgo potencial.

Anticoncepción en mujeres: Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos

JH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

6314

eficaces, debido a largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en
pacientes con depleción de células B.

Lactancia: las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento
con rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

12. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

**13. DATOS DE ESTABLECIMIENTOS RESPONSABLES DE LA FABRICACION,
CONTROL Y LIBERACION**

Los establecidos en Anexo II de la Disposición autorizante del medicamento


14. DATOS DE CERTIFICADO

Inscripción en el REM mediante Disposición N°: 6314

Certificado de Inscripción N°:

Expediente n° 1-47-19846-12-9

8


DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

6314

ANEXO II

1. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LOS FABRICANTES DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO

PHARMADN S.A.
Carlos Villate Nº 5148
Localidad: Munro, Partido de Vicente Lopez
Provincia de Buenos Aires
República Argentina
Certificado de habilitación: 7436

alternativamente

CMC BIOLOGICS

Seattle
22021 20th Avenue SE
Bothell, WA 98021
USA

2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Elaboración en terceros:
SINERGIUM BIOTECH S.A.
Ruta 9 Km 38.7
Localidad Garín
Provincia de Buenos Aires
República Argentina
Certificado de habilitación N°: 7425

3. NOMBRE Y DIRECCION DEL FABRICANTE RESPONSABLE DEL CONTROL DE CALIDAD Y DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
Sanabria 2353
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Código postal: C1417AZE
República Argentina
Certificado de habilitación N°: 6137

g H



6314

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

4. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE OTROS ESTABLECIMIENTOS INVOLUCRADOS

Almacenamiento y Distribución:
DISPROFARMA
Castañares 3222
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina

Expediente nº 1-47-19846-42-9

g


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

**TEXTO DE LOS ROTULOS Y PROSPECTOS AUTORIZADOS
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE**

DISPOSICIÓN N°: 6314

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'CHIALE'.

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

63174



Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, RITUXIMAB ELEA
 Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Rotulo

PROYECTO DE ROTULO
NOVEX®
RITUXIMAB
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV
Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

Fórmula:

Cada vial de 100 mg de **NOVEX®** contiene: Rituximab 100 mg (10mg/ml). Excipientes: polisorbato 80: cloruro de sodio, citrato de sodio di hidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 10 ml.

Cada vial de 500 mg de **NOVEX®** contiene: Rituximab 500 mg (10 mg/ml). Excipientes: polisorbato 80: cloruro de sodio, citrato de sodio di hidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 50 ml

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Vial de 100 mg (10 ml), en envases con 1 vial y 2 viales
Vial de 500 mg (50 ml), en envase con 1 vial.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C y 8° C.
Conservar los viales en su envase y estuche original para proteger su contenido de la luz. No congelar ni agitar.
Para las condiciones de conservación y almacenamiento del medicamento tras su uso y dilución, véase "Precauciones especiales de conservación eliminación y otras manipulaciones"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA 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°
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

CG

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. *[Firma]* M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

6314



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

PROYECTO DE PROSPECTO

NOVEX®

RITUXIMAB

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada vial de 100 mg de Novex ® contiene: Rituximab 100 mg (10mg/ml). Excipientes: polisorbato 80; cloruro de sodio, citrato de sodio di hidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 10 ml.

Cada vial de 500 mg de Novex ® contiene: Rituximab 500 mg (10 mg/ml). Excipientes: polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio di hidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 50 ml.

ACCION TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal
Código ATC: L01XC02

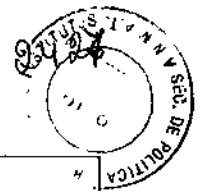
INDICACIONES:

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

- En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, rituximab está indicado en combinación con quimioterapia ,
- En pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, rituximab está indicado como monoterapia.

CG

Lab. **ELEA S.A.C.I.F. y A.**
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693



63974



LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

- En pacientes con Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas, rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).

En pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC) que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).
- rituximab en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

En pacientes adultos con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20.

Éste antígeno es una proteína de transmembrana fosforilada presente en linfocitos B maduros y en las células pre-B que se expresa en más del 90% de todos los linfomas no-Hodgkin (LNH) de células B. Este antígeno no se detectó en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos.

Or

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693



6374

Laboratorio ELEA	Proyecto de Prospecto
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A. NOVEX®, Rituximab Solución inyectable concentrada para diluir uso IV	

Rituximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico murino/humano, con especificidad de unión a CD20, una proteína transmembrana fosforilada, que se localiza en células pre-B y linfocitos B maduros (antígeno pan-B restringido a linaje de células B).

El antígeno se encuentra tanto en células B normales como en células B malignas (excepto en células de mieloma y la mayoría de los precursores de células B de la leucemia linfoblástica aguda o LLA).

El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) También se ha demostrado que la unión de rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

Luego de la primera dosis de rituximab en pacientes con neoplasias hematológicas, o de la segunda infusión en pacientes con artritis reumatoidea o granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica se observa una disminución del recuento de células B periféricas. La recuperación comienza a los 6 meses de tratamiento, y la evidencia de repoblación se observa en la mayoría de los pacientes en la semana 40, independientemente de que se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

MODO DE ADMINISTRACION:

Novex es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en pulso o bolo endovenoso (I.V).

Las infusiones de Novex deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Antes de cada infusión premedicar con un antipirético y un antihistamínico. Por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

En pacientes con artritis reumatoidea administrar metilprednisolona o equivalente corticoideo 30 minutos previos a la infusión, para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica.

CR

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.693

6394



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

En pacientes con Granulomatosis (GW) y con poliangeítis microscópica (PAM), administrar glucocorticoides con rituximab.

En pacientes con Leucemia Linfocítica crónica considerar profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y antiherpéticos, y luego de 12 meses al tratamiento.

También considerar profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con GW y PAM durante el tratamiento con rituximab y luego de 6 meses de la última infusión.

Modo de administración

Primera infusión:

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos, en ausencia de toxicidad, se puede incrementar de a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones siguientes:

Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100 mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, de a 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

La solución preparada de rituximab debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo i. v. Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (*véase Precauciones y advertencias*). Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado (*véase Reacciones adversas*) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Instrucciones para la preparación de la dilución:

Novex se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693



Cada mililitro de solución concentrada de Novex contiene 10 miligramos de Rituximab
Emplear técnicas asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución
Calcular y extraer la cantidad necesaria de Novex, y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución uso inyectable acuosa de D-glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de Novex, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de Rituximab es homogénea.
La solución diluida preparada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación eliminación y otras manipulaciones:

Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente.

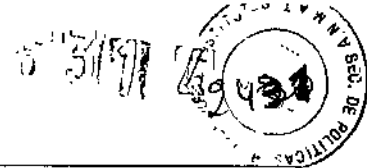
Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no debieran ser superiores a las 24 horas, conservándola entre 2°C a 8° C en heladera, y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.


El remanente que queda de la solución concentrada de Novex, una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas(Ver Almacenamiento y conservación) para un próximo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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




LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 NOVEX®, Rituximab
 Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

DOSIFICACION:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de rituximab.

Linfoma No-Hodgkin folicular. La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a-TERAPIA COMBINADA:

Inducción: en pacientes con Linfoma folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de rituximab **por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.**

Rituximab debe administrarse **el día 1 de cada ciclo** de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, **una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción)**, hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período **máximo de 2 años.**
- En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recaída o refractarios: La posología recomendada de rituximab, **luego de 3 meses de la última dosis de la inducción**, es 375mg/m² de superficie corporal, **una vez cada 3 meses**, hasta progresión de la enfermedad o hasta un **periodo máximo de dos años.**

b-MONOTERAPIA:

- En pacientes con Linfoma folicular adultos, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV **una vez por semana durante cuatro semanas.** En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de

CV

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dña. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co. Directora Técnica
 M.N. 15.893



63714

<p><i>Laboratorio</i> ELEA</p> <p>LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A. NOVEX®, Rituximab Solucion inyectable concentrada para diluir uso IV</p>	<p>Proyecto de Prospecto</p>
---	------------------------------

superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas).

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión iv. del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de rituximab con otras quimioterapias en linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC): La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de rituximab.

Artritis Reumatoidea

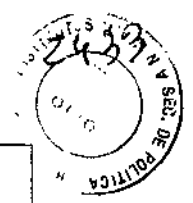
Los pacientes tratados con rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (ver precauciones y advertencias)

Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de rituximab se debe administrar siempre

Ch

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Ch - Directora Técnica
M.N. 15.693

631 4



Laboratorio ELEA	Proyecto de Prospecto
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A. NOVEX®, Rituximab Solucion inyectable concentrada para diluir uso IV	

premedicación consistente en un analgésico/antipirético (por ejemplo. paracetamol y un antihistamínico (por ejemplo. difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de rituximab se compone de **dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas**. Es decir, se sugiere una infusión iv con 1000mg de rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis.

Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de rituximab para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV., una vez por semana, durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con rituximab.

Poblaciones especiales

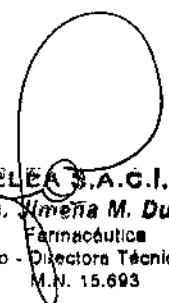
Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rituximab en niños.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

CM


Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Yvonne M. Durán
 Farmacóloga
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

6314



LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.
Infecciones graves y activas (véase Precauciones y advertencias).
Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.
Infecciones graves y activas (véase Precauciones y advertencias).
Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la *New York Heart Association*) o enfermedades cardíacas graves no controladas (véase Precauciones y advertencias).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con rituximab.

El uso de rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. **Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP.**

Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo.

Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que lo cuida, acerca de su

Ar

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.593

6314



LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora.

Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte. Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/mm^3$) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. **Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos.** En AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

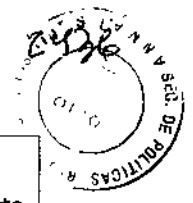
Este síndrome puede estar asociado con algunas características del **síndrome de lisis tumoral** tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración

Ch

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

6 3/17 4



Laboratorio ELEA	Proyecto de Prospecto
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A. NOVEX®, Rituximab Solucion inyectable concentrada para diluir uso IV	

tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (véase *Posología y formas de administración*) se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. **Se sugiere: hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal.**

Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes) (véase *Reacciones adversas*). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves véase "*Síndrome de liberación de citoquinas*".

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas. Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas:

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica.

CLV

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.893

6314



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

Reactivación de virus de hepatitis B:

En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo)

Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

CS

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Cg - Directora Técnica
M.N. 15.093

6/3/14



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Trastornos cardíacos:

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como *flutter/aleteo* y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, se deben **monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.**

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con rituximab.

Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Discontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento anti infeccioso apropiado.

Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, véase *Contraindicaciones*). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (*véase Reacciones adversas*).

El tratamiento con rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas.

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Ch

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.893

6317 4



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos.

Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones: debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Obstrucción intestinal y perforación:

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal:

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

No se recomienda rituximab en poblaciones con artritis reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo/beneficio favorable.

Handwritten initials

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

6314



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs):

No está recomendado el uso concomitante de rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea.

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con rituximab (véase *Interacciones*). Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) o poliangeítis microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con rituximab en pacientes con artritis reumatoidea (véase *Reacciones adversas*) los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento.)

En los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) o poliangeítis microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con rituximab. La duración de las citopenias causadas por rituximab se pueden extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de rituximab en ciclos posteriores (véanse *Posología y formas de administración*;

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

02

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dr. Jilma M. Durán
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.693

6 3/17 4



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad / Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. **Por estos motivos, rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.**

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia: Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, **las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con rituximab ni durante los 12 meses siguientes.**

INTERACCIONES:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con artritis reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/ año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

dy

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

631714



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 - 50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Y muy raras $\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones:

Muy frecuentes: infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: infecciones virales graves.

Trastronos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia

Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: aumento transitorio de niveles séricos de IgM.

Frecuencia no conocida: neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

CM

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

6 3/10/14



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Frecuentes: hipersensibilidad.

Raras: anafilaxia.

Muy Raras: síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia

Raras: anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: disgeusia.

Muy Raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: infiltración pulmonar.

ch

63174



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: náuseas

Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: aumento abdominal.

Muy Raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: fiebre, escalofríos.

Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes. Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez.

Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor,

Ch

6314



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con rituximab.

Infecciones:

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

CH

Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B.

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de rituximab y Fe. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de pacientes en grupo rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos

dv

6311



LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de rituximab-quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de rituximab- quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Handwritten signature

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jiménez M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.M. 15.093

6 3 17 4



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad bulky que en pacientes sin enfermedad bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

CH

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacología
Co - Directora Técnica
M.N. 15.593

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: 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 $< 1/1.000$) Y muy raras $\leq 1/10.000$).

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de rituximab, leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase *Precauciones y advertencias*) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones:

Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: bronquitis, sinusitis, tiña pedís.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

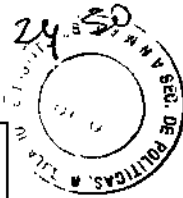
Muy frecuentes: reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

ch

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 115.693

63174



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Frecuentes: parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples ciclos de tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). la exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones. fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacología
Co - Dirección Técnica
M.N. 15.693

6 3 1 4



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

NOVEX®, Rituximab

Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

relacionadas con la infusión (*ver Precauciones y Advertencias*). Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos i. v., fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (*véase Linfoma no-Hodgkin*).

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con artritis reumatoidea que recibían rituximab (*véase Precauciones y advertencias*).

Cardiovascular

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

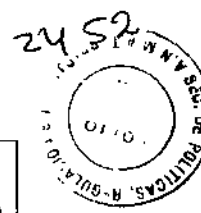
Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

dv

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmaceutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.893

63/174



LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las **reacciones relacionadas con la infusión** (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las **infecciones** fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las

CR

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimona M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

63/14



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos) . No es clara su relevancia clínica en estos pacientes. parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de rituximab en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

SOBREDOSIFICACION:

No existe experiencia relacionada con la sobredosis en los ensayos clínicos. Las dosis únicas ensayadas en pacientes con enfermedades autoinmunes no han sido únicas superiores a 1.000

CR

63114



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
NOVEX®, Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Proyecto de Prospecto

mg. Después de la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de rituximab. En tres de los casos no se notificaron reacciones adversas. En los otros dos los efectos adversos informados fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de rituximab.

"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 / 658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160

PRESENTACIONES:

- Vial de 100 mg (10 ml), en envases con 1 vial y 2 viales
- Vial de 500 mg (50 ml), en envase con 1 vial.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C y 8° C.
Conservar los viales en su envase y estuche original para proteger su contenido de la luz. No congelar ni agitar.

Para las condiciones de conservación y almacenamiento del medicamento tras su uso y dilución, véase **"Precauciones especiales de conservación eliminación y otras manipulaciones"**

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA 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°
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

ch

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.993



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO IV

CERTIFICADO DE INSCRIPCION EN EL REM

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante Disposición N° **6314**, y de acuerdo a lo solicitado por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F.y A. mediante trámite clasificado: BIOL.1.2.1, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de una nueva especialidad medicinal, consignándose a continuación los siguientes datos identificatorios característicos:

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NOVEX®

- Nombre de/de los Ingrediente/s Activos/s Farmacéutico/s

Rituximab

2. Entidad Molecular nueva

No

3. Origen del Producto

Biotechnológico

4. CODIGO ATC

L01XC02



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

5. CLASIFICACION FARMACOLOGICA

Agente antineoplásico/ anticuerpo monoclonal

6. COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Vial 100.0 mg/10 ml

Cada ml contiene 10 mg

10 ml de la solución contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Rituximab	100	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de sodio	90.0	mg
Citrato de sodio dihidratado	73.5	mg
Polysorbato 80 (Tween 80)	7.0	mg
Acido clorhídrico	Cs-pH6.5	cs
Hidróxido de sodio	Cs-pH6.5	cs
Agua para inyección	10	ml

Vial 500.0 mg/50 ml

Cada ml contiene 10 mg

50 ml de la solución contiene:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Rituximab	500.0	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de sodio	450	mg
Citrato de sodio dihidratado	367.5	mg
Polysorbato 80 (Tween 80)	35.0	mg
Acido clorhídrico	Cs-pH6.5	cs
Hidróxido de sodio	Cs-pH6.5	cs
Agua para inyección	10	ml

7. CONCENTRACIÓN

100 mg/10 mL

500 mg/50ml

8. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable para perfusión, para diluir

Solución transparente e incolora

9. DATOS FARMACEUTICOS

Naturaleza y contenido del Envase/s primario/s



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Vial de vidrio tipo I con tapón

Presentación

Envase con 1 vial de 100 mg (10 ml)

Envase con 2 viales de 100 mg (10 ml)

Envase con 1 vial de 500 mg (50 ml)

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Periodo de validez

12 meses

Precauciones especiales de conservación

Conservación: 2°C y 8°C

No congelar ni agitar.

Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlo de la luz.

10. CONDICION DE VENTA

Venta bajo receta archivada

11. Origen de elaboración

Producto de origen nacional

12. DATOS CLINICOS

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Linfoma No Hodgkin (LNH). En pacientes con linfoma no- Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. En pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento. En pacientes con linfoma no Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimioresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, rituximab esta indicado como monoterapia. En pacientes con LNH difuso de células B grandes CD20 positivas, esta indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, dosorrubicina, vincristina, prednisolona).

En pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC) que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, rituximab esta indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab en pacientes previamente tratado con anticuerpo monoclonales, rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR) En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumaticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo uno o mas tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

JH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Rituximab en combinación con metotrexato (MX) ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos x y mejorar la función física cuando se administra en combinación con metotrexate.

En pacientes adultos con granulomatosis de wegener GW y poliangelitis microscópica PSM esta indicado en combinación con glucocorticoides.

Vía/s de administración- Posología

Parenteral

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas.

Infecciones graves y activas (ver Precauciones y advertencias)

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis reumatoide.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas.

Infecciones graves, activas

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

El uso de Rituximab puede asociarse con un riesgo mayor de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se debe controlar al paciente durante intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico de LMP tales como los cognitivos y psiquiátricos. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con rituximab permanentemente.

Debido a la infusión endovenosa, los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, incluso fatales. Las reacciones severas ocurren generalmente durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos de haber comenzado. Incluyen urticaria, hipotensión fiebre, broncoespasmo shock angiogénico, efecto anafiláctico y/o muerte. Se debe medicar a los pacientes previamente a la infusión endovenosa con paracetamol y antihistamínicos y en los pacientes con AR con glucocorticoides, previamente a la infusión endovenosa.

El síndrome de liberación de citoquinas graves puede estar asociado a un síndrome de lisis tumoral que desencadena una insuficiencia renal, respiratoria y muerte del paciente. Se debe hidratar a los pacientes en forma adecuada, administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente la función renal.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a vertical line and a horizontal stroke.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

El tratamiento con rituximab puede provocar insuficiencia cardíaca, arritmias del tipo de la fibrilación auricular, y/o infarto agudo de miocardio. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con antecedentes cardiológicos y la cardiotoxicidad secundaria a agentes quimioterápicos.

En pacientes tratados con drogas del tipo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20 como el rituximab puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte

Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B solicitando AgHBs y antiHBc. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa se deberá seguir clínicamente y con laboratorio de búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego de finalizar la terapia con el mismo.

Embarazo: Rituximab no debe administrarse en mujeres embarazadas, a menos que el beneficio esperado supere al riesgo potencial.

Anticoncepción en mujeres: Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia del rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

JA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Lactancia: las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

13. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

14. DATOS DE ESTABLECIMIENTOS RESPONSABLES DE LA FABRICACION, CONTROL Y LIBERACION

Los enumerados en el Anexo II de la presente Disposición

15. DATOS DE CERTIFICADO

Inscripción en el REM mediante Disposición N°:

6314

Certificado de Inscripción N°:

57279

Expediente n° 1-47-19846-12-9

R

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.