



**República de Colombia**  
**Ministerio de Salud y Protección Social**  
**Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA**

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

**ANTECEDENTES**

Que mediante Resolución No. 2021015885 del 3 de Mayo de 2021, el INVIMA aprobó la Evaluación Farmacológica para el producto RITOXEN® 10mg/mL, conforme al concepto de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No.04 de 2020, numeral 3.2.1 y Acta 09 de 2020, numeral 3.8.17.

Que mediante escrito No. 20201106199 del 19/06/2020, el señor JUAN MANUEL ROSAS, actuando en calidad de apoderado de la sociedad EXELTIS S.A.S. con domicilio en BOGOTA - CUNDINAMARCA, presentó solicitud de concesión del Registro sanitario nuevo para el producto RITOXEN® 10mg/mL, a favor de EXELTIS S. A.S. con domicilio en BOGOTA – CUNDINAMARCA.

Que mediante radicado No. 20201137335 del 10/08/2020, el señor JUAN MANUEL ROSAS, actuando en calidad de apoderado de la sociedad EXELTIS S.A.S., realiza alcance al radicado donde allega la siguiente información: inserto ajustado según concepto del Acta 09 de 2020 numeral 3.8.17.

Que mediante radicado No. 20211082197 del 28/04/2021, el señor JUAN MANUEL ROSAS, actuando en calidad de apoderado de la sociedad EXELTIS S.A.S., realiza alcance al radicado donde los códigos IUM aprobados para las presentaciones solicitadas.

Que mediante Auto No. 2021009598 del 23/07/2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos: ajuste de artes de envase y empaque e inserto ajustadas y estudios de estabilidad en uso.

Que mediante radicado No. 20211213320 del 13/10/2021, el señor JUAN MANUEL ROSAS, actuando en calidad de apoderado de la sociedad EXELTIS S.A.S., allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante radicado No. 20221005663 del 13/01/2022, la señora MARCELA CERA, actuando en calidad de apoderado de la sociedad EXELTIS S.A.S., realiza alcance al radicado donde allega estudios de estabilidad en uso complementarios.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20201106199 del 19/06/2020, radicado de respuesta auto No. 20211213320 del 13/10/2021 y los alcances que reposan en el expediente, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Resolución No. 2019034933 del 12/08/2019, el INVIMA otorgó el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento MABXIENCE S.A.U. ubicado en Carlos Villate 5148- Munro, Provincia de Buenos Aires, República de Argentina, para la fabricación de principios activos obtenidos por procesos biotecnológicos (incluyendo rituximab), vigente hasta el 10/10/2022.

Que mediante Resolución No. 2019034935 del 12/08/2019, el INVIMA otorgó el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento SINERGIUM BIOTECH S.A., ubicado en Ruta 9 Km 38.7 Garín, Provincia de Buenos Aires, República de Argentina, para la fabricación del producto, vigente hasta el 04/10/2022.

Que mediante Resolución No. 2019027369 del 03/07/2019, el INVIMA otorgó el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A., ubicado en Carrera 106 No. 15A -25 Int 116 Mz 18, Zona Franca de Bogotá D.C., para el



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

acondicionamiento secundario de productos, dentro de ellos, productos biológicos que requieren cadena de frío, vigente hasta el 01/08/2022.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca RITOXEN®, cuyo titular es la sociedad MABXIENCE RESEARCH S.L., quien concedió a EXELTIS SAS autorización para el uso de dicha marca, clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta 10/12/2028.

Que los artes de material de envase y empaque (etiqueta del vial y caja plegadiza) allegados mediante radicado No. 20211213320 del 13/10/2021 (folios 8-16) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto Versión 03, Jul de 2021 allegado mediante radicado No. 20211213320 del 13/10/2021 (folios 18-46) corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta No. 04 de 2020 numeral 3.2.1 y Acta No. 09 de 2020 numeral 3.8.17, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto RITOXEN® 10MG/ML. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que con respecto a la notificación de un nuevo límite de especificación para ensayo de potencia Biológica por CDC para la sustancia activa y para el producto terminado, el interesado, deberá presentar la respectiva solicitud de modificación al registro sanitario del producto, teniendo en cuenta que se trata de información de calidad que fue evaluada durante la etapa de evaluación farmacológica del producto. Por lo anterior, las especificaciones de liberación y estabilidad (vida útil), tanto de la sustancia activa como del producto terminado, serán las reportadas durante el proceso de evaluación farmacológica.

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Comparabilidad y es un biosimilar de Mabthera®.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, y demás normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10, la Resolución No. 2021015885 del 3 de Mayo de 2021, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto RITOXEN® 10mg/mL y las Actas No. 04 de 2020, numeral 3.2.1 y 09 de 2020, numeral 3.8.17., junto con la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

**PRODUCTO:** RITOXEN 10mg/mL

**REGISTRO SANITARIO No.:** INVIMA 2022MB-0000049 MBT

**RUTA DE ESTUDIO:** Comparabilidad

**IUM DE SEGUNDO NIVEL:** 1R1000581009

**MODALIDAD:** IMPORTAR Y VENDER

**TITULAR:** EXELTIS S. A.S. con domicilio en Carrera 9 No. 115-06 Of 1004, BOGOTA - CUNDINAMARCA

**IMPORTADOR:** EXELTIS S. A.S. con domicilio en Carrera 9 No. 115-06 Of 1004, BOGOTA - CUNDINAMARCA

**FABRICANTE**

**SUSTANCIA ACTIVA:** MABXIENCE S.A.U. con domicilio en Carlos Villate 5148- Munro, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA

**FABRICANTE**



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

**PRODUCTO TERMINADO:** SINERGIUM BIOTECH S.A., con domicilio en Ruta 9 Km 38.7 Garín, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA

**ACONDICIONADOR:** DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A., con domicilio en Carrera 106 No. 15A -25 Int 116 Mz 18, Zona Franca, BOGOTA - D.C.

**PRINCIPIOS ACTIVOS:** Cada mL contiene RITUXIMAB 10 mg

**CONDICIÓN DE VENTA:** Con fórmula médica

**FORMA FARMACEUTICA:** Solución concentrada para infusión

**VIA ADMINISTRACIÓN:** Intravenosa

**IUM - PRESENTACIÓN:** 1R1000581009100 Caja con 2 viales de vidrio incoloro tipo I, cada vial con tapón de clorobutilo cubierto con FluoroTec y agrafe de aluminio con tapa plástica flip off conteniendo 10mL de solución concentrada de Rituximab (10mg/mL);  
1R1000581009101 Caja con 1 vial de vidrio incoloro tipo I, con tapón de clorobutilo cubierto con FluoroTec y agrafe de aluminio con tapa plástica flip-off conteniendo 50mL de solución concentrada de Rituximab (10mg/mL).

**INDICACIONES:**

Linfoma no hodgkiniano:  
Rituximab I.V. (I.V: administración intravenosa) está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica:

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoide:

Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica
  - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
  - Infecciones graves y activas
  - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
- Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide y vasculitis asociadas a ANCA (VAA).
  - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
  - Infecciones graves, activas.
  - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
  - Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

**PRECAUCIONES Y  
ADVERTENCIAS:**

Advertencias y precauciones generales:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

-Reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ( $>25 \times 10^9/L$ ) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V.

En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ( $>25 \times 10^9/L$ ) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo  $>25 \times 10^9/L$ .

**Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a Rituximab I.V.

**Eventos pulmonares:**

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución.

La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax.

El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de Rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

**Lisis tumoral rápida:**

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de Rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [ $>25 \times 10^9/L$ ] de células malignas circulantes, como los pacientes



**República de Colombia**  
**Ministerio de Salud y Protección Social**  
**Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA**

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con Rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

**Trastornos cardiovasculares:**

Durante la administración de Rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de Rituximab I.V.. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

**Control del hemograma:**

Aunque Rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$  o una cifra de plaquetas  $<75 \times 10^9/l$ , dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

**Infecciones:**

No se debe iniciar el tratamiento con Rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

**Hepatitis B:**

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con Rituximab I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb).

A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa.



**República de Colombia**  
**Ministerio de Salud y Protección Social**  
**Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA**

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):**

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de Rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

**Reacciones cutáneas:**

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

**Vacunación:**

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Rituximab I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con Rituximab I.V.

**Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]:**

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

**Reacciones relacionadas con la infusión:**

Rituximab I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de Rituximab I.V. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de Rituximab I.V., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión.

Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab I.V. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de Rituximab I.V. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá Rituximab I.V. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos. En los pacientes con GPA y PAM, Rituximab I.V. se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

**Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de Rituximab I.V. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

**Trastornos cardiovasculares:**

Durante la infusión de Rituximab I.V. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de Rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.



**República de Colombia**  
**Ministerio de Salud y Protección Social**  
**Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA**

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

**Infecciones:**

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con Rituximab I.V.. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar Rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con Rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

**Hepatitis B:**

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían Rituximab I.V. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

**Reacciones cutáneas:**

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con Rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva:**

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar Rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia.

La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

**Vacunación:**

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con Rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con Rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab I.V.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de Rituximab I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de Rituximab I.V.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab I.V. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

**Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato**

No se recomienda administrar Rituximab I.V. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

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

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

**NORMA**

**FARMACOLOGICA:**

6.0.0.0.N10

**NOTA DE**

**FARMACOVIGILANCIA:**

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

**OBSERVACIONES:**

Medicamento esencial. Las contraindicaciones, precauciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques.

El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, en dado caso no se encuentre en éstas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto durante la vigencia del Registro sanitario.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

**VIDA UTIL:**

36 meses a partir de la fecha de fabricación

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 2°C - 8°C en su envase y estuche original. Diluir los viales con solución salina al 0,9% o dextrosa al 5%. Los viales no diluidos deben protegerse de la luz solar directa. No congelar ni agitar.

**EXPEDIENTE No.:** 20103488

**RADICACIÓN No.:** 20201106199

**ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR** como únicos los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20211213320 del 13/10/2021 (folios 8-16), en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

**ARTÍCULO TERCERO: APROBAR** El Inserto Versión 03, Jul de 2021 allegado mediante radicado No. 20211213320 del 13/10/2021 (folios 18-46).

**ARTÍCULO CUARTO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se demostró con estudios de estabilidad natural del producto en el material de envase Vial de vidrio tipo I, almacenado a temperatura entre 2 – 8°C soportando 36 meses. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995 y la Resolución 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos.

**ARTÍCULO QUINTO: NOTIFICAR** por medios electrónicos la presente Resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el Artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2022006005 DE 31 de Marzo de 2022**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

ante el Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo.

**PARÁGRAFO:** El plazo al que se hace referencia para presentar recurso de reposición empezará a contar una vez se reanuden los términos que se encuentran suspendidos en virtud de las medidas administrativas transitorias vigentes, a causa del ataque cibernético del cual ha sido víctima la entidad.

**ARTÍCULO SEXTO:** La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. a los 31 de Marzo de 2022

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

Guillermo Jose Perez Blanco

**EL DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**