

TRUXIMA[®]

(rituximabe)

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos
do Brasil Ltda.**

Solução para diluição para infusão

100 mg/10 mL

500 mg/50 mL

Antineoplásico e antirreumático

TRUXIMA® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao MabThera®. O desenvolvimento do **TRUXIMA®** demonstrou que ele é comparável ao MabThera® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg/10 mL)

Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg/50 mL)

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução para diluição contém 10 mg de rituximabe:

Cada frasco com 10 mL contém 100 mg de rituximabe.

Cada frasco com 50 mL contém 500 mg de rituximabe.

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **TRUXIMA®** (via intravenosa).

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TRUXIMA® é indicado para o tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

- pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;
- pacientes adultos com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;
- pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia;
- pacientes adultos com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

TRUXIMA® em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos (≥ 6 meses a < 18 anos de idade) CD20 positivo com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de Burkitt (BL)/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (B-AL) ou linfoma semelhante ao Burkitt (BLL) em estágio avançado e não tratados anteriormente.

Artrite reumatoide

TRUXIMA® em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).

Leucemia linfóide crônica

TRUXIMA® em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.

Granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener) e poliangiíte microscópica (PAM)

TRUXIMA® em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento das seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiíte (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiíte

microscópica (PAM).

Pênfigo vulgar

TRUXIMA® é indicado para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Contém o ingrediente ativo rituximabe, um anticorpo produzido fora do corpo e que se liga a receptores nos linfócitos B, levando à destruição dessas células.

O crescimento anormal de linfócitos B é responsável por doenças neoplásicas como linfoma (tumor do tecido linfático) e leucemia, ou autoimunes, como artrite reumatoide (AR - doença crônica que agride principalmente as juntas, levando a deformidades e incapacidade física) e algumas vasculites como Granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegener), Poliangiite microscópica (PAM) e pênfigo vulgar (PV). O tempo médio para saber se **TRUXIMA®** está sendo eficaz depende do tratamento prescrito pelo médico, das características do seu organismo e da doença.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use **TRUXIMA®** se você teve reação alérgica grave a esse medicamento, a algum excipiente do produto ou a qualquer proteína de origem de roedor. Reações alérgicas graves costumam ser placas avermelhadas na pele e sensação intensa de coceira e inchaço no rosto, lábios, boca ou garganta que causa dificuldade de engolir ou respirar. Em pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica, **TRUXIMA®** não deve ser utilizado por pacientes com infecções ativas e graves ou que estejam com a imunidade gravemente comprometida. Em pacientes com artrite reumatoide, granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica e pênfigo vulgar, **TRUXIMA®** não deve ser utilizado por pacientes com infecções ativas e graves, que estejam com a imunidade gravemente comprometida ou que apresentem insuficiência cardíaca grave ou doença cardíaca não controlada grave.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com rituximabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas, por isso é importante avisar seu médico caso você apresente sintomas que possam sugerir infecção, como febre, calafrios, mal-estar intenso ou tosse prolongada antes de iniciar ou durante o tratamento com rituximabe. Informe ao médico se você tem alguma infecção ativa ou infecção recorrente crônica.

O rituximabe raramente pode causar uma infecção no cérebro séria chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LEMP, que pode ser fatal. Os sinais de LEMP incluem confusão, perda de memória, problemas de pensamento, perda de equilíbrio, mudança na maneira de andar ou falar, diminuição de força ou fraqueza em um dos lados do corpo, visão turva ou perda de visão. Se você apresentar algum desses sintomas, avise seu médico imediatamente. Informe seus parceiros ou cuidadores sobre seu tratamento, uma vez que eles podem reparar nesses sintomas e auxiliar na identificação.

Foram relatados casos de meningoencefalites enterovirais (um tipo sério de infecção/inflamação do cérebro e meninge), incluindo casos fatais, após o uso de rituximabe. Os sinais de meningoencefalite incluem febre, dor de cabeça e rigidez na nuca, falta de coordenação, alteração de personalidade, alucinações, alteração da consciência, convulsões ou coma. Avise seu médico imediatamente se você apresentar algum desses sintomas.

Informe seu médico se você tem alguma doença do coração, como angina (dor no peito), batimentos anormais do coração, insuficiência cardíaca ou teve infarto do miocárdio.

Informe ao médico se está usando remédios para controlar a pressão arterial, pois rituximabe pode causar diminuição da pressão arterial durante a infusão do medicamento. É possível que o médico peça para suspender o uso desses medicamentos pelo menos 12 horas antes da administração de rituximabe.

Informe seu médico se você é alérgico a outras medicações ou substâncias, a alimentos, conservantes ou corantes.

Se você tem alguma doença pulmonar, a chance de ter problemas respiratórios durante a administração de rituximabe pode ser maior.

Durante o tratamento com rituximabe, algumas vacinas não podem ser tomadas e outras poderão ser menos eficazes. Avise seu médico, caso necessite de alguma vacina durante ou antes do início do tratamento e também sobre o seu histórico de vacinações.

Seu médico poderá recomendar tratamento preventivo para a síndrome de lise tumoral (alterações decorrentes da destruição tumoral).

Seu médico poderá solicitar monitoramento da contagem de células sanguíneas. Durante o tratamento, você poderá apresentar alterações no exame de sangue, como diminuição de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (células que auxiliam na coagulação). Essas alterações costumam ser passageiras, e seu médico acompanhará os resultados. Pode ser necessário realizar exames sanguíneos regularmente para controle dessas alterações.

Informe ao médico se você tem ou teve hepatite B. O tratamento com rituximabe não deve ser iniciado se você estiver com hepatite B em atividade.

Informe seu médico se ocorrer graves reações de pele.

Administração de rituximabe em pacientes com Linfoma não Hodgkin (LNH) pode ocasionar toxicidade renal severa, condição onde os rins acabam tendo seu funcionamento prejudicado, podendo inclusive ser fatal. Esta condição foi observada em pacientes com síndrome da lise tumoral (alterações decorrentes da destruição das células tumorais) e em pacientes com LNH em uso da combinação de rituximabe e cisplatina, combinação esta que não é um regime de tratamento aprovado. Seu médico deve monitorar atentamente os sinais de falência renal e o tratamento com rituximabe deve ser descontinuado em caso de aumento da creatinina no sangue ou oligúria (baixa produção de urina).

Pacientes pediátricos

Linfoma não Hodgkin

O rituximabe pode ser utilizado para o tratamento de crianças (≥ 6 meses até < 18 anos de idade) CD20 positivo com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de Burkitt (BL)/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (B-AL) ou linfoma semelhante ao Burkitt (BLL) em estágio avançado e não tratados anteriormente.

Fale com o seu médico antes de receber este medicamento se você, ou o seu filho, tem menos de 18 anos de idade.

Granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM)

A segurança e a eficácia de rituximabe em crianças (de ≥ 2 até < 18 anos de idade) ainda não foram estabelecidas em outras indicações além de GPA ou PAM ativas e graves.

Foi observada uma pequena quantidade de casos espontâneos e na literatura de hipogamaglobulinemia em pacientes pediátricos tratados com rituximabe, em alguns casos graves e com necessidade de terapia de reposição de imunoglobulina de longo prazo. São desconhecidas as consequências da depleção de células B de longo prazo em pacientes pediátricos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Geralmente, pacientes que recebem rituximabe não apresentam efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, mas rituximabe pode causar tonturas em algumas pessoas. Porém, algumas medicações usadas antes da infusão para evitar as reações infusionais podem causar sonolência (antialérgicos). Caso você tenha dúvidas a respeito dos medicamentos usados antes da infusão, pergunte ao médico ou à enfermeira.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou no prazo de 12 meses depois do seu término. Você deve utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de receber rituximabe, durante o tratamento e por 12 meses após seu término.

O rituximabe passa para o leite materno em pequenas quantidades. Uma vez que os efeitos a longo prazo nos bebês amamentados são desconhecidos, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com rituximabe e por 6 meses após o tratamento.

Informe ao médico se estiver amamentando.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Principais interações medicamentosas

Antes de iniciar o tratamento, certifique-se de que seu médico tenha conhecimento de que você está tomando outros medicamentos (incluindo aqueles que não foram prescritos por ele). Isso é importante, visto que o uso de mais de um medicamento ao mesmo tempo poderá reforçar ou diminuir os efeitos dos medicamentos.

Em pacientes com leucemia linfóide crônica, a coadministração com rituximabe não mostrou ter efeito na farmacocinética de fludarabina ou ciclofosfamida. Além disso, não houve efeito aparente de fludarabina e ciclofosfamida sobre a farmacocinética de rituximabe.

O metotrexato não tem efeito sobre a ação de rituximabe em pacientes com artrite reumatoide.

O rituximabe não interage com alimentos.

Até o momento, não há informações de que rituximabe possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista, se você estiver fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Este medicamento contém 5,3 mg de sódio/mL. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TRUXIMA® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Os frascos devem ser mantidos dentro da caixa para proteger da luz. O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TRUXIMA® é um líquido claro, incolor, fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirogênico, e deve ser diluído por um profissional da saúde antes de ser aplicado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

Pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol), anti-histamínico (por exemplo, difenidramina) e glicocorticoide, deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **TRUXIMA®**.

A solução de **TRUXIMA®** deverá ser diluída em soro e será administrada lentamente na circulação sanguínea, por agulha ou cateter estéril colocado em uma veia. Esse tipo de aplicação é conhecido como intravenosa e deverá ser realizada por um profissional da saúde treinado e habilitado.

O médico prescreverá a dose e o esquema de tratamento que julgar mais adequados para você. A dose será calculada de acordo com o seu peso e sua altura (superfície corpórea), se a indicação for linfoma, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangiíte ou poliangiíte microscópica. Se a indicação for artrite reumatoide ou pênfigo vulgar, **TRUXIMA®** será administrado em duas doses fixas de 1.000 mg cada, com intervalo de 14 dias entre as doses (Dia 1 e Dia 15). Para a indicação de pênfigo vulgar, se o médico julgar adequado, doses fixas de 500 mg podem ser administradas a cada seis meses para o tratamento de manutenção, ou pode ser administrada dose de 1.000 mg em caso de recidiva da doença.

Se você estiver em tratamento para granulomatose com poliangiíte ou poliangiíte microscópica, e responder bem ao tratamento, poderá receber doses fixas de **TRUXIMA®** como terapia de manutenção, que devem ser administradas em duas infusões IV de 500mg com intervalo de 2 semanas, seguidas de uma infusão IV de 500mg a cada 6 meses.

Após a indução da remissão com **TRUXIMA®**, a terapia de manutenção deverá ser iniciada no mínimo 16 semanas após a última infusão de **TRUXIMA®**.

Após a indução da remissão com outros imunossuppressores padrão de tratamento, a terapia de manutenção com **TRUXIMA®** deverá ser iniciada durante o período de 4 semanas que se segue após a remissão da doença.

Você deve receber **TRUXIMA®** durante pelo menos 24 meses após alcançar a remissão (ausência de sinais e sintomas clínicos). Caso você apresente maior risco de recidiva, os médicos devem considerar uma duração mais longa da terapia de manutenção com **TRUXIMA®**, por até 5 anos.

A duração do tratamento com **TRUXIMA®** será estabelecida pelo médico, dependendo da doença, do seu organismo e da resposta ao tratamento.

Caso você perca alguma das aplicações prescritas, seu médico deverá ser informado.

TRUXIMA® não pode ser administrado por via oral ou intramuscular.

TRUXIMA® não deve ser utilizado em pacientes pediátricos do nascimento até < 6 meses de vida com linfoma difuso de grandes células B positivo para CD20.

TRUXIMA® não deve ser utilizado em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com granulomatose com poliangiíte ou poliangiíte microscópica ativas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de rituximabe.

Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Informe ao médico imediatamente, caso você não se sinta bem enquanto estiver recebendo rituximabe.

Experiência advinda dos estudos clínicos em Onco-hematologia

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) e incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento) e desconhecida.

Tabela 1. Reações adversas observadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica ®)

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecções por bactéria, infecções por vírus, bronquite	Sepse (infecção geral grave), pneumonia, infecção febril, herpes zoster (infecção por vírus), infecção do trato respiratório, infecções por fungos, infecções de causa desconhecida, bronquite aguda, sinusite, hepatite B		Infecção por vírus séria <i>Pneumocystis jirovecii</i> (fungo que causa infecção), Pneumonia	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus)	Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue), neutropenia febril (febre associada a baixo número de neutrófilos), trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue)	Anemia (falta de glóbulos vermelhos no sangue), pancitopenia (redução de todas as células do sangue), granulocitopenia (redução de granulócitos do sangue)	Distúrbios de coagulação, anemia aplásica (produção insuficiente de células do sangue), anemia hemolítica (destruição de glóbulos vermelhos do sangue), linfadenopatia (alteração em tamanho e consistência de linfonodos)		Aumento temporário dos níveis séricos de IgM (um tipo de anticorpo)	Neutropenia tardia
Distúrbios do sistema imunológico	Reações relacionadas à infusão, angioedema (inchaço da língua ou garganta)	Hipersensibilidade (reação alérgica)		Anafilaxia (reação alérgica grave)	Síndrome de lise tumoral (toxicidade causada pela destruição tumoral), síndrome de liberação de citocinas, doença do soro (doença com comprometimento do	Trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue) reversível aguda relacionada à infusão

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
					sangue)	
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), redução do peso, edema periférico (inchaço), edema na face, LDH elevado, hipocalcemia (quantidade reduzida de cálcio no sangue)				
Distúrbios psiquiátricos			Depressão, nervosismo			
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência), hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo), agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade	Disgeusia (alteração do paladar)		Neuropatia periférica (lesão no nervo), paralisia dos nervos da face	Neuropatia craniana, perda de outros sentidos
Distúrbios oculares		Distúrbio da lacrimação (lágrimas), conjuntivite			Perda grave da visão	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido, dor no ouvido				Perda da audição
Distúrbios cardíacos		Infarto do miocárdio, arritmia (alteração da frequência dos batimentos	Insuficiência do ventrículo esquerdo, taquicardia supraventricular, taquicardia	Distúrbios cardíacos graves	Insuficiência cardíaca	

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
		cardíacos), fibrilação atrial (distúrbios do ritmo cardíaco), taquicardia (aumento da frequência cardíaca), distúrbio cardíaco	ventricular, angina (dor no peito), isquemia miocárdica (diminuição da irrigação do coração), bradicardia (diminuição da frequência cardíaca)			
Distúrbios vasculares		Hipertensão (pressão alta), hipotensão ortostática (pressão baixa ao ficar em pé), hipotensão (pressão baixa)			Vasculite (inflamação de vaso sanguíneo) predominante mente cutânea (na pele), vasculite leucocitoclástica (vasculite de pequenos vasos da pele)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios), doença respiratória, dor no peito, dispneia (falta de ar), aumento da tosse, rinite	Asma, bronquiolite obliterante (diminuição de fluxo aéreo pulmonar), distúrbio pulmonar, hipóxia (baixo teor de oxigênio)	Doença pulmonar intersticial	Insuficiência respiratória	Infiltração pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia (dificuldade de engolir), estomatite (inflamação na boca), constipação (prisão de ventre), dispepsia (dificuldade na digestão), anorexia, irritação na garganta	Aumento abdominal		Perfuração gastrointestinal	
Distúrbios cutâneos e do	Prurido (coceira),	Urticária (irritações de			Reações cutâneas	

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
tecido subcutâneo	erupção cutânea, alopecia (redução de pelos ou cabelos)	pele), sudorese (eliminação de suor), suores noturnos, distúrbio cutâneo			bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos		Hipertonia (aumento da rigidez muscular), mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações), dor nas costas, dor no pescoço, dor				
Distúrbios renais e urinários					Insuficiência dos rins	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre, calafrios, astenia (fraqueza), cefaleia (dor de cabeça)	Dor do tumor, rubor, malestar, síndrome do frio, fadiga, calafrios, falência múltipla de órgãos	Dor no local da aplicação			
Investigações	Níveis reduzidos de IgG (um tipo de anticorpo)					

Tabela 2. Resumo das reações adversas ao medicamento relatadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em pacientes com artrite reumatoide

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior, infecções do trato urinário	Bronquite, sinusite, gastroenterite, pé-de-atleta			leucoencefalo patia multifocal progressiva (infecção causada por vírus), reativação de hepatite B	Infecção viral séria Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue)		Neutropenia tardia	Reação semelhante à doença do soro	
Distúrbios do sistema imunológico	Reações relacionadas à infusão (hipertensão – pressão alta, náusea, erupção cutânea, pirexia (febre), prurido - coceira, urticária (irritações de pele), irritação na garganta, rubor quente, hipotensão – pressão baixa, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema)		Reações relacionadas à infusão [edema generalizado, broncoespasmo, sibilos (chiado), edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilatoide (reação alérgica)]			
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hipercolesterolemia (colesterol alto)				
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, ansiedade				
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia (dor de cabeça)	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência), enxaqueca, tontura, ciática (dor que irradia ao longo do				

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
		nervo ciático)				
Distúrbios cardíacos				Angina <i>pectoris</i> (dor no peito), fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio	<i>Flutter</i> atrial (distúrbio do ritmo cardíaco)	
Distúrbios gastrintestinais		Dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, úlcera oral, dor abdominal superior				
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo		Alopecia			Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia / dor musculoesquelética, osteoartrite (doença degenerativa das articulações), bursite (inflamação das articulações)				
Investigações	Níveis reduzidos de IgM	Níveis reduzidos de IgG				

Tabela 3. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em mais de 5% em pacientes adultos que receberam rituximabe (MabThera®) para terapia de indução de remissão de granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização

Sistema de Órgãos Evento adverso	Frequência
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue)	7%
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	18%
Dispepsia (dificuldade na digestão)	6%

Sistema de Órgãos Evento adverso	Frequência
Constipação (prisão de ventre)	5%
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Edema periférico	16%
Distúrbios do sistema imunológico	
Síndrome de liberação de citocinas	5%
Infecções e infestações	
Infecção do trato urinário	7%
Bronquite	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaringite (infecção no nariz e na garganta)	5%
Infecção viral séria	Desconhecida
Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)	Desconhecida
Investigações	
Hemoglobina reduzida	6%
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Hipercalcemia (alto nível de potássio no sangue)	5%
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Espasmos musculares (contração involuntária)	18%
Artralgia	15%
Dor nas costas	10%
Fraqueza muscular	5%
Dor musculoesquelética	5%
Dor nas extremidades	5%
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	10%
Tremores	10%
Distúrbios psiquiátricos	
Insônia	14%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Tosse	12%
Dispneia (falta de ar)	11%
Epistaxe (sangramento pelo nariz)	11%
Congestão nasal	6%
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Acne	7%
Distúrbios vasculares	
Hipertensão (pressão alta)	12%
Rubor	5%

População pediátrica

As reações adversas identificadas incluíram: infecções (17 pacientes [68%] na fase de indução da remissão; 23 pacientes [92%] no período total do estudo), reações relacionadas à infusão (15 pacientes [60%] na fase de indução da remissão; 17 pacientes [68%] no período total do estudo) e náusea (4 pacientes [16%] na fase de indução da remissão; 5 pacientes [20%] no período total do estudo).

Tabela 4. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em mais de 5% em pacientes que receberam rituximabe (MabThera®) para terapia de manutenção de granulomatose com poliangiíte e poliangiíte microscópica em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização

Sistema de Órgãos Reações adversas ao medicamento	Rituximabe (n=57)
Infecções e infestações	
Bronquite	14%
Rinite	5%
Infecção viral séria	Desconhecida
Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)	Desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Febre	9%
Sintoma semelhante à influenza	5%
Edema periférico	5%
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	7%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Falta de ar	9%
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos	
Reações relacionadas à infusão	12%

Tabela 5. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes com pênfigo vulgar tratados com rituximabe (Mabthera®) no estudo 1 de PV até 24 meses e no estudo 2 de PV até 52 semanas ou durante a vigilância pós-comercialização

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior	Infecção pelo herpes-vírus Herpes-zóster Herpes oral Conjuntivite Nasofaringite Candidíase oral Infecção do trato urinário	Infecção viral séria ^{1,2} Meningoencefalite enteroviral ¹ (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)
Neoplasmas Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)		Papiloma cutâneo	
Transtornos psiquiátricos	Transtorno depressivo persistente	Depressão maior Irritabilidade	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	
Distúrbios cardíacos		Taquicardia	
Distúrbios gastrintestinais		Dor abdominal superior	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia	Prurido Urticária Distúrbio de pele	
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos		Dor musculoesquelética Artralgia Dor nas costas	
Distúrbios gerais e condições		Fadiga	

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Desconhecida
no local da administração		Astenia Pirexia	
Lesão, Intoxicação e Complicações do Procedimento	Reações relacionadas à infusão ³		

¹ Observada durante a vigilância pós-comercialização.

² Vide também a seção Infecções abaixo.

³ As reações relacionadas à infusão no Estudo 1 de PV incluíam sintomas coletados na visita programada seguinte após cada infusão e eventos adversos que ocorreram no dia da infusão ou um dia após a infusão. Os sintomas de reação relacionada à infusão/Termos Preferenciais mais comuns no Estudo 1 de PV incluíam cefaleias, calafrios, hipertensão arterial, náusea, astenia e dor.

Os sintomas de reação relacionada à infusão/Termos Preferenciais mais comuns no Estudo 2 de PV foram dispneia, eritema, hiperidrose, rubor/fogacho, hipotensão/pressão arterial baixa e erupção cutânea/erupção cutânea prurítica.

Tabela 6. Reações adversas Grau 3 ou maiores (≥ 10%) em pacientes pediátricos tratados com Mabthera[®] rituximabe em combinação com quimioterapia ou quimioterapia isolada

Reação Adversa	rituximabeMabthera [®] + Quimioterapia N=162 (%)	Quimioterapia N=153 (%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Neutropenia febril (febre associada a baixo número de neutrófilos)	93	91
Distúrbios gastrintestinais		
Estomatite (inflamação na boca)	80	75
Enterite (inflamação no intestino)	24	16
Investigações		
Aumento na alanina aminotransferase (ALT)	19	14
Aumento na aspartato aminotransferase (AST)	11	7
Infecções e infestações		
Sepse (infecção geral grave)	18*	13*
Infecções relacionadas ao uso de dispositivos	13	12
Infecção pulmonar	12	9
Enterocolite infecciosa	9	12
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Hipocalcemia (níveis baixos de potássio no sangue)	16	13
Diminuição no apetite	11	5

* Incluindo reação adversa fatal

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Há experiência limitada com superdosagem advinda dos estudos clínicos em pessoas. Como rituximabe é administrado sob supervisão médica, é pouco provável que você receba mais medicação que o prescrito.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0003

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Celltrion, Inc.,

Incheon, Coreia do Sul

ou

Simtra Deutschland GmbH

Halle - Alemanha



Destinação comercial:

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Destinação institucional/governamental

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/06/2026.

VP05

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/11/2019	3041180/19-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2017	0600863/17-1	Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	07/10/2019	submissão inicial	VP01	100 mg/10mL e 500mg/50mL
								VPS01	
02/11/2020	3826689/20-0	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2020	1783871/20-1	Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	06/06/2020	VP: 1, 6, 8 e dizeres legais	VP02	100 mg/10mL e 500mg/50mL
							VPS: 2, 5, 8, 9 e dizeres legais	VPS02	
28/09/2021	3824475/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2020	4551350/20-3	Ampliação do Prazo de Validade do Produto Terminado	06/09/2021	VPS: 7	VPS03	500mg/50mL
04/03/2022	0826305/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2022	0826305/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2022	VPS: 9	VPS04	100 mg/10mL e 500mg/50mL
01/16/2024	0056319/24-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2022	4271674/22-8	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	01/08/2023	VP: 1, 2, 4, 6, 7 e 8	VP03	100 mg/10mL e 500mg/50mL
			08/06/2022	4271670/22-5	11972 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 79. Alteração de eficácia e segurança	23/10/2023	VPS: 1, 2, 3, 5, 8 e 9	VPS05	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência				
04/08/2024	1005541/25-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2023	1004930234	11972 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência	30/06/2025	VP: Identificação do medicamento, 1, 4, 6, 8 e Dizeres legais	VP04	100 mg/10mL e 500mg/50mL
			14/12/2023	1423363231	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	28/07/2025	VPS: Identificação do medicamento, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 e Dizeres legais	VPS06	
25/06/2026	TBD	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4, 8 e Dizeres legais	VP05	100 mg/10mL e 500mg/50mL
							VPS: 3, 5, 7, 8, 9 e Dizeres legais	VPS07	