

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

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

COMPOSIÇÃO

Cada frasco com 10 mL contém

Princípio ativo: rituximabe 100 mg

Cada frasco com 50 mL contém

Princípio ativo: rituximabe 500 mg

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.

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 poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM)

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

Pênfigo vulgar

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TRUXIMA® 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?

TRUXIMA[®] 100 mg / 10 mL contém 52,6 mg de sódio em cada frasco de 10 mL. **TRUXIMA**[®] 500 mg / 50 mL contém 263,2 mg de sódio em cada frasco de 50 mL. Isto deverá ser levado em consideração caso você tenha uma dieta de controle de sódio.

O tratamento com **TRUXIMA**[®] 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 **TRUXIMA**[®]. Informe ao médico se você tem alguma infecção ativa ou infecção recorrente crônica.

TRUXIMA[®] 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.

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 **TRUXIMA**[®] 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 **TRUXIMA**[®].

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 **TRUXIMA**[®] pode ser maior.

Durante o tratamento com **TRUXIMA**[®], 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 **TRUXIMA**[®] não deve ser iniciado se você

estiver com hepatite B em atividade.

Informe seu médico se ocorrer graves reações de pele.

Administração de **TRUXIMA**[®] 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).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Geralmente, pacientes que recebem **TRUXIMA**[®] não apresentam efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, mas **TRUXIMA**[®] 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 **TRUXIMA**[®], durante o tratamento e por 12 meses após seu término.

Não se sabe se **TRUXIMA**[®] administrado à mãe passa para o leite materno. Porém, como a IgG (principal anticorpo que combate doenças) da mãe passa para o leite, **TRUXIMA**[®] não deve ser administrado durante a amamentação e por 12 meses após o término do tratamento.

Informe ao médico se estiver amamentando.

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 **TRUXIMA**[®] em pacientes com artrite reumatoide.

TRUXIMA[®] não interage com alimentos.

Até o momento, não há informações de que **TRUXIMA**[®] 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.

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 poliangiite ou poliangiite 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 poliangiite ou poliangiite 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.

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 **TRUXIMA**[®].

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 **TRUXIMA®**.

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 (MabThera®, rituximabe)

| 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) | Leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus) | |
| 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 | Hipersensibilidade (reação alérgica) | | Anafilaxia (reação alérgica grave) | Síndrome de lise tumoral (toxicidade causada pela destruição | Trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue) reversível |

| | | | | | | |
|--|---------------------|---|---|-----------------------------|---|---|
| | língua ou garganta) | | | | tumoral), síndrome de liberação de citocinas, doença do soro (doença com comprometimento do sangue) | aguda relacionada à infusão |
| 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 | Insuficiência do ventrículo esquerdo, taquicardia | Distúrbios cardíacos graves | Insuficiência cardíaca | |

| | | | | | | |
|--|--|---|---|------------------------------|--|----------------------|
| | | frequência dos batimentos cardíacos), fibrilação atrial (distúrbios do ritmo cardíaco), taquicardia (aumento da frequência cardíaca), distúrbio cardíaco | supraventricular, taquicardia 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 tecido subcutâneo | Prurido (coceira), erupção cutânea, alopecia (redução de | Urticária (irritações de pele), sudorese (eliminação de suor), suores noturnos, | | | Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens- | |

| | | | | | | |
|---|--|---|---------------------------|--|--|--|
| | pelos cabelos) ou | distúrbio cutâneo | | | 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 (MabThera®, rituximabe)

| 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 | | | leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus), reativação de hepatite B | infecção viral séria |
| 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 | | Reações relacionadas à infusão | | | |
| Distúrbios | (hipertensão – | | [edema | | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|--|
| gerais e condições no local de administração | 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) | | generalizado, broncoespasmo, sibilos (chiado), edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide (reação alérgica)] | | | |
| 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 nervo ciático) | | | | |
| Distúrbios cardíacos | | | | Angina pectoris (dor no peito), fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio | Flutter atrial (distúrbio do ritmo cardíaco) | |
| Distúrbios gastrintestinais | | Dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, úlcera oral, dor abdominal superior | | | | |
| Distúrbios cutâneos e do | | Alopecia | | | Necrólise epidérmica | |

| | | | | | | |
|--|-------------------------|--|--|--|---|--|
| tecido subcutâneo | | | | | 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% |
| 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 |
| Investigações | |
| Hemoglobina reduzida | 6% |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | |
| Hipercalemia (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% |

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 poliangiite e poliangiite 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 |
| 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 |
| Neoplasmas Benignas, | | Papiloma cutâneo | |

| | | | |
|--|---|---|--|
| Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos) | | | |
| 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 no local da administração | | Fadiga Astenia Pirexia | |
| Lesão, Intoxicação e Complicações do Procedimento | Reações relacionadas à infusão ² | | |

¹ Observada durante a vigilância pós-comercialização. Vide também a seção Infecções abaixo.

² 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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe ao seu médico.

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 **TRUXIMA**[®] 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

Registrado e Importado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Santo Antônio, 175, CEP: 07700-050, Caieiras / SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Celltrion, Inc.,

Incheon, Coreia do Sul



Uso restrito a estabelecimento de saúde

Venda sob prescrição

Uso sob prescrição (destinação governamental/institucional)

Venda proibida ao comércio (destinação governamental/institucional)

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/10/2023.

VP03

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 VPS01 | Solução para diluição para infusão – 100 mg/10mL e 500mg/50mL |
| 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 | 1. para que este medicamento é indicado? 6. como devo usar este medicamento? 8. quais os males que este medicamento pode me causar? dizeres legais 2. resultados de eficácia 5. advertências e precauções 8. posologia e modo de usar | VP02 VPS02 | Solução para diluição para infusão – 100 mg/10mL e 500mg/50mL |

| 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 |
| | | | | | | | 9. reações adversas 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 | 7. cuidados de armazenamento do medicamento | VPS03 | Solução para diluição para infusão – 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 | 9. reações adversas | VPS04 | Solução para diluição para infusão – 100 mg/10mL e 500mg/50mL |
| 01/15/2024 | TBD | 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 | 7. cuidados de armazenamento do medicamento | VP03 VPS05 | Solução para diluição para infusão – 100 mg/10mL e 500mg/50mL |

| 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 |
| | | | 08/06/2022 | 4271670/22-5 | 11972 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência | 23/10/2023 | <p>VPS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. indicações 2. resultados de eficácia 3. características farmacológicas 5. advertências e precauções 8. posologia e modo de usar 9. reações adversas <p>VP</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. para que este medicamento é indicado? 2. como este medicamento funciona? 4. o que devo saber antes de usar este medicamento? 6. como devo usar este medicamento? 8. quais os males que este medicamento pode me causar? | | |