

Bio-Manguinhos Rituximabe (rituximabe)

Bio-Manguinhos
Solução para diluição para infusão
100 mg/10mL e 500mg/50mL

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bio-Manguinhos Rituximabe

rituximabe

APRESENTAÇÕES

Bio-Manguinhos Rituximabe (rituximabe) solução para diluição para infusão 10 mg/mL. Embalagem contendo 2 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL) ou 1 frasco de 50 mL (500 mg/50 mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Bio-Manguinhos Rituximabe contém:

rituximabe10 mg

excipientes q.s.p.1 frasco

(ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis)

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Bio-Manguinhos Rituximabe** (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?

Bio-Manguinhos Rituximabe é indicado no 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

Bio-Manguinhos Rituximabe em combinação com metotrexato está indicada 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

Bio-Manguinhos Rituximabe 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)

Bio-Manguinhos Rituximabe 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).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Bio-Manguinhos Rituximabe 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 poliangiíte (granulomatose de Wegener) e, Poliangiíte microscópica (PAM) e pênfigo vulgar (PV). O tempo médio para saber se **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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, **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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 poliangiíte, poliangiíte microscópica e pênfigo vulgar, **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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?

Rastreabilidade

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

Bio-Manguinhos Rituximabe 100 mg / 10 mL contém 2,3 mmol (ou 53,0 mg) de sódio em cada frasco de 10 mL. **Bio-Manguinhos Rituximabe** 500 mg / 50 mL contém 11,5 mmol (ou 265,1 mg) de sódio em cada frasco de 50 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.**

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.

O tratamento com **Bio-Manguinhos Rituximabe** não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas (p. ex., tuberculose, sepse e infecções oportunistas, vide item “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”); ou pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, quando os níveis de CD4 ou CD8 estão muito baixos), 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe**. Informe ao médico se você tem alguma infecção ativa ou infecção recorrente crônica. **Bio-Manguinhos Rituximabe** raramente pode causar uma infecção no cérebro séria chamada Leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LEMP, que pode ser fatal para o tratamento da artrite reumatoide e doenças autoimunes, incluindo Lúpus eritematoso sistêmico e vasculite, e durante a pós-comercialização de rituximabe no uso para Linfoma não Hodgkin e Leucemia linfóide crônica (onde a maioria dos pacientes

receberam rituximabe em combinação com quimioterapia ou como parte do transplante de células-tronco hematopoiéticas). 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 **Bio-Manguinhos 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 ao seu médico imediatamente se você apresentar algum desses sintomas.

Informe ao 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 **Bio-Manguinhos 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe**. Informe ao 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe** pode ser maior.

Durante o tratamento com **Bio-Manguinhos 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe** não deve ser iniciado se você estiver com hepatite B em atividade. Informe ao seu médico se ocorrer graves reações de pele.

Administração de **Bio-Manguinhos 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 **Bio-Manguinhos 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 Riximyo® deve ser descontinuado em caso de aumento da creatinina no sangue ou oligúria (baixa produção de urina).

Pacientes pediátricos

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

A segurança e a eficácia de **Bio-Manguinhos 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe** não apresentam efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, mas **Bio-Manguinhos 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.

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.

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 **Bio-Manguinhos 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe** e por 6 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 rituximabe em pacientes com artrite reumatoide. O **Bio-Manguinhos Rituximabe** não interage com alimentos.

Até o momento, não há informações de que **Bio-Manguinhos 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.

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

Bio-Manguinhos Rituximabe deve ser armazenado em geladeira (entre 2°C e 8 °C). Manter os frascos dentro do cartucho para proteger da luz.

Bio-Manguinhos Rituximabe pode ser armazenado à temperatura ambiente (máximo de 30 °C) por um período único de 7 dias, mas não excedendo o prazo de validade do produto. Escreva o novo prazo de validade na embalagem incluindo dia/mês/ano. Após esse período, não deve ser refrigerado novamente. **Bio-Manguinhos Rituximabe** deve ser descartado se não for utilizado no período de 7 dias após a retirada da geladeira.

Cuidado de conservação após diluição:

- Após diluição asséptica em solução de cloreto de sódio:

A estabilidade química e física de **Bio-Manguinhos Rituximabe** diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% foi demonstrada por 30 dias quando armazenado em geladeira (entre 2°C e 8 °C) e subsequentemente por até 7 dias quando armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 30 °C).

- Após diluição asséptica em solução de glicose:

A estabilidade química e física de **Bio-Manguinhos Rituximabe** diluído em solução de glicose 5% foi demonstrada por 24 horas quando armazenado em geladeira (entre 2°C e 8 °C) e subsequentemente por até 12 horas quando armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, a solução pronta para infusão deve ser usada imediatamente. Caso não seja

usa da imediatamente, o prazo de armazenamento e as condições pré-utilização são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas entre 2°C e 8 °C.

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.

Bio-Manguinhos Rituximabe é um líquido límpido e incolor a ligeiramente amarelado fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirogênicos. **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, como analgésico/antipirético (por exemplo, paracetamol), anti-histamínico (por exemplo, difenidramina) e glicocorticoide, deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **Bio-Manguinhos Rituximabe**. A solução de **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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 reumatóide ou pênfigo vulgar, **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe** como terapia de manutenção, que devem ser administradas em duas infusões IV de 500 mg com intervalo de 2 semanas, seguidas de uma infusão IV de 500 mg a cada 6 meses. Após a indução da remissão com **Bio-Manguinhos Rituximabe**, a terapia de manutenção deverá ser iniciada no mínimo 16 semanas após a última infusão de **Bio-Manguinhos Rituximabe**. Após a indução da remissão com outros imunossupressores padrão de tratamento, a terapia de manutenção com **Bio-Manguinhos Rituximabe** deverá ser iniciada durante o período de 4 semanas que se segue após a remissão da doença. Você deve receber **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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 **Bio-Manguinhos Rituximabe**, por até 5 anos. A duração do tratamento com **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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. **Bio-Manguinhos Rituximabe** não pode ser administrado por via oral ou intramuscular. **Bio-Manguinhos Rituximabe** 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 **Bio-Manguinhos 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 **Bio-Manguinhos 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.

Lista 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)

Infecções e infestações

Muito comum: Infecções por bactéria, infecções por vírus, bronquite.

Comum: Sepses (infecção geral grave), pneumonia, infecção febril, herpes zóster (infecção por vírus), infecção do trato respiratório, infecções por fungos, infecções de causa desconhecida, bronquite aguda, sinusite, hepatite B.

Rara: Infecção por vírus séria *Pneumocystis jirovecii* (fungo que causa infecção).

Muito rara: Leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus).

Desconhecida: Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Muito comum: Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue), neutropenia febril (febre associada abaixo número de neutrófilos), trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue).

Comum: Anemia (falta de glóbulos vermelhos no sangue), pancitopenia (redução de todas as células do sangue), granulocitopenia (redução de granulócitos do sangue)

Incomum: Distúrbios de coagulação, anemia aplástica (produção insuficiente de células do sangue), anemia hemolítica (destruição de glóbulos vermelhos do sangue), linfadenopatia (alteração em tamanho e Consistência de linfonodos).

Muito rara: Aumento temporário dos níveis séricos de IgM (um tipo de anticorpo)

Desconhecida: Neutropenia tardia.

Distúrbios do sistema imunológico

Muito comum: Reações relacionadas à infusão, angioedema (inchaço da língua ou garganta)

Comum: Hipersensibilidade (reação alérgica)

Rara: Anafilaxia (reação alérgica grave)

Muito rara: Síndrome de lise tumoral (toxicidade causada pela destruição tumoral), síndrome de liberação de citocinas, doença do soro (doença com comprometimento do sangue)

Desconhecida: Trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue) reversível aguda relacionada à infusão

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Comum: 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

Incomum: Depressão, nervosismo

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: 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

Incomum: Digeusia (alteração do paladar)

Muito rara: Neuropatia periférica (lesão no nervo), paralisia dos nervos da face

Desconhecida: Neuropatia craniana, perda de outros sentidos

Distúrbios oculares

Comum: Distúrbio da lacrimação (lágrimas), conjuntivite.

Muito rara: Perda grave da visão

Distúrbios do ouvido e do labirinto

Comum: Zumbido, dor no ouvido.

Desconhecida: Perda da audição

Distúrbios cardíacos

Comum: Infarto do miocárdio, arritmia (alteração da frequência dos batimentos cardíacos), fibrilação atrial, (distúrbios do ritmo cardíaco), taquicardia (aumento da frequência cardíaca), distúrbio cardíaco.

Incomum: Insuficiência do ventrículo esquerdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular angina (dor no peito), isquemia miocárdica (diminuição da irrigação do coração), bradicardia (diminuição da frequência cardíaca).

Rara: Distúrbios cardíacos graves.

Muito rara: Insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares

Comum: Hipertensão (pressão alta), hipotensão ortostática (pressão baixa ao ficar em pé), hipotensão (pressão baixa).

Muito rara: Vasculite (inflamação de vaso sanguíneo) predominantemente cutânea (na pele), vasculite leucocitoclástica (vasculite de pequenos vasos da pele).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Comum: Broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios), doença respiratória, dor no peito, dispneia (falta de ar), aumento da tosse, rinite.

Incomum: Asma, bronquiolite obliterante (diminuição de fluxo aéreo pulmonar), distúrbio pulmonar, hipóxia (baixo teor de oxigênio).

Rara: Doença pulmonar intersticial

Muito rara: Insuficiência respiratória

Desconhecida: Infiltração pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: Náusea

Comum: Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia (dificuldade de engolir), estomatite (inflamação na boca), constipação (prisão de ventre), dispepsia (dificuldade na digestão), anorexia, irritação na garganta.

Incomum: Aumento abdominal

Muito rara: Perfuração gastrintestinal.

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo

Muito comum: Prurido (coceira), erupção cutânea, alopecia (redução de pelos ou cabelos).

Comum: Urticária (irritações de pele), Sudorese (eliminação de suor), suores noturnos, distúrbio cutâneo.

Muito rara: Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens- Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Distúrbios músculo esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos

Comum: Hipertonia (aumento da rigidez muscular), **malga** (dor muscular), artralgia (dor nas articulações), dor nas costas, dor no pescoço, dor.

Distúrbios renais e urinários

Muito rara: Insuficiência dos rins.

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito comum: Febre, calafrios, astenia (fraqueza), cefaleia (dor de cabeça).

Comum: Dor do tumor, rubor, mal-estar, síndrome do frio, fadiga, calafrios, falência múltipla de órgãos.

Incomum: Dor no local da aplicação.

Investigações

Muito comum: Níveis reduzidos de IgG (um tipo de anticorpo).

Lista 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)

Infecções e infestações

Muito comum: Infecção do trato respiratório superior, infecções do trato urinário.

Comum: Bronquite, sinusite, gastroenterite, pé-de-atleta

Muito rara: leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus), reativação de hepatite B

Desconhecida: Infecção viral séria, Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Comum: Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue).

Rara: Neutropeniatarardia.

Muito rara: Reação semelhante à doença do soro.

Distúrbios cardíacos

Rara: Angina *pectoris*, (dor no peito), fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.

Muito rara: *Flutter* atrial (distúrbio do ritmo cardíaco)

Distúrbios do sistema imunológico

Muito comum: 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).

Incomum: Reações relacionadas à infusão [edema generalizado, broncoespasmo, sibilo (chiado), edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide (reação alérgica)].

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito comum: 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).

Incomum: Reações relacionadas à infusão [edema generalizado, broncoespasmo, sibilo (chiado), edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide (reação alérgica)].

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Comum: Hipercolesterolemia (colesterol alto).

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: Cefaleia (dor de cabeça).

Comum: 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 cutâneos e do tecido subcutâneo

Comum: Alopecia.

Muito rara: Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens- Johnson.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: Depressão e ansiedade.

Distúrbios gastrintestinais

Comum: Dispepsia, diarreia, refluxo gastresofágico, úlcera oral, dor abdominal superior.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: Artralgia / dor musculoesquelética, osteoartrite (doença degenerativa das articulações), bursite (inflamação das articulações).

Investigações

Muito comum: Níveis reduzidos de IgM.

Comum: Níveis reduzidos de IgG.

Lista 3. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em mais de 5% em pacientes adultos que receberam Bio-Manguinhos Rituximabe 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

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 citocinas5%

Infecções e infestações

Infecção do trato urinário7%

Bronquite.....5%

Herpes zóster5%

Nasofaringite

(infecção no nariz e na garganta)5%

Infecção viral sériadesconhecida

Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge).....desconhecida

Investigações

Hemoglobina reduzida6%

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%

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).

Lista 4. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em mais de 5% em pacientes que receberam rituximabe para terapia de indução 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
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%

Lista 5. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em mais de 5% em pacientes com pênfigo vulgar tratados com 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)

Infecções e infestações

Muito comum: Infecção do trato respiratório superior

Comum: Infecção pelo herpes-vírus Herpes-zóster, Herpes oral, conjuntivite, nasofaringite, candidíase oral, infecção do trato urinário

Desconhecida: Infecção viral séria¹², Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge).

Neoplasmas Benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

Comum: Papiloma cutâneo

Transtornos psiquiátricos

Muito comum: Transtorno depressivo persistente

Comum: Depressão maior, irritabilidade

Distúrbio do sistema nervoso

Muito comum: Cefaleia

Comum: Tontura

Distúrbios cardíacos

Comum: Taquicardia

Distúrbios gastrointestinais

Comum: Dor abdominal superior

Distúrbios da pele e do tecido cutâneo

Muito comum: Alopecia

Comum: Prurido, urticária, distúrbio de pele

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos

Comum: Dor musculoesquelética, artralgia e dor nas costas

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Comum: Fadiga, astenia e pirexia

Lesão, intoxicação e complicações do procedimento

Muito comum: Reações relacionadas à infusão²

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 1. Reações adversas Grau 3 ou maiores ($\geq 10\%$) em pacientes pediátricos tratados com MabThera® em combinação com quimioterapia ou quimioterapia isolada

Categoria	Reação adversa	MabThera® + Quimioterapia (N=162)	Quimioterapia (N=153)
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia febril	93%	91%
Distúrbios gastrintestinais	Estomatite	80%	75%
	Enterite	24%	16%
Investigações (exames laboratoriais)	Aumento de ALT	19%	14%
	Aumento de AST	11%	7%
Infecções e infestações	Sepse*	18%	13%
	Infecções relacionadas a dispositivos	13%	12%
	Infecção pulmonar	12%	9%
	Enterocolite infecciosa	9%	12%
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipocalemia	16%	13%
	Diminuição do apetite	11%	5%

* Incluindo reação adversa fatal

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 **Bio-Manguinhos 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.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0157

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal – CRF/RJ nº 3726

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365, Manguinhos – Rio de Janeiro-RJ, Brasil

CNPJ: 33781055/0001-35

Produzido por:

Lek Pharmaceuticals d.d.,
Ljubljana, Eslovênia

Embalado por:

Lek Pharmaceuticals d.d.,
Ljubljana, Eslovênia

ou

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos
Rio de Janeiro-RJ

SAC.: 0800 021 0310

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/04/2026.



Histórico de Alteração da Bula Bio-Manguinhos Rituximabe - PACIENTE

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
06/04/2021	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2020	2474593206	10569 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)	22/03/2021	Submissão inicial (BUL_PAC_RIT_000 BUL_PRS_RIT_000)	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL
06/04/2021	1397859214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III - Dizeres legais – correção data de aprovação	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL
03/01/2022	0034512225	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2021	1407903218	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	27/12/2021	5: condições de armazenamento após diluição	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL



06/09/2022	4653386226	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/08/2022	4550476228	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	15/08/2022	III - Dizeres legais Formatação e inclusão de BM local emb. sec.	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL
10/11/2022	4928026225	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/04/2021	1513345211	11972 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência	31/10/2022	I – Indicação 1. Para Que Este Medicamento é Indicado? 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?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL
09/10/2023	1075652235	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL

09/10/2023	1075652235	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL
11/01/2024	0035949244	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL
30/10/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2023 06/03/2025	0927396234 0304762258	11975 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração 11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	12/05/2025 26/09/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL



30/04/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão - 100 mg/10mL e 500mg/50mL
------------	---	---	---	---	---	---	---	--------	---