TUXYN
(rituximabe)

BIONOVIS S.A. – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica

10 mg/mL

Solução para diluição para infusão

Bula do Paciente

TUXYN

rituximabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Tuxyn (rituximabe) solução para diluição para infusão 10 mg/mL. Embalagem contendo 2 ou 3 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL), e 1 ou 2 frascos de 50 mL (500 mg/50 mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL of **Tuxyn** (rituximabe) contém:
rituximabe..... 10 mg
Excipientes: ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Tuxyn é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao MabThera®. O desenvolvimento do **Tuxyn** 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 **Tuxyn** (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?

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

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM)
Tuxyn 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).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Tuxyn 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 **Tuxyn** 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 **Tuxyn** 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 linfoide crônica, **Tuxyn** 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, **Tuxyn** 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.

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

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 **Tuxyn** 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 **Tuxyn**. Informe ao médico se você tem alguma infecção ativa ou infecção recorrente crônica.
Tuxyn 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 póscomercialização de rituximabe no uso para Linfoma não Hodgkin e Leucemia linfoide 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 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 **Tuxyn** 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 **Tuxyn**.

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 **Tuxyn** pode ser maior.

Durante o tratamento com **Tuxyn**, 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 **Tuxyn** não deve ser iniciado se você estiver com hepatite B em atividade.

Informe ao seu médico se ocorrer graves reações de pele.

Administração do Tuxyn em pacientes com Linfoma não Hodgkin (LNH) pode ocasionar toxicidade renal severa, condições em que os rins acabam tendo seu funcionamento prejudicado, podendo inclusive ser fatal. Esta condição foi observada em pacientes com síndrome de lise tumoral (alterações decorrentes da destruição das células tumorais) e em pacientes com LNH em uso da combinação Tuxun 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 Tuxyn, 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 **Tuxyn** 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 **Tuxyn** não apresentam efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, mas **Tuxyn** 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 **Tuxyn**, 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 **Tuxyn** 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 linfoide 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.

Tuxyn não interage com alimentos.

Até o momento, não há informações de que **Tuxyn** 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?

Tuxyn deve ser armazenado em geladeira (de 2 ºC a 8 ºC). Manter os frascos dentro do cartucho para proteger da luz.;

Tuxyn pode ser armazenado em temperatura ambiente (máximo de 30 ºC) 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. **Tuxyn** 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 Tuxyn diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% foi demonstrada por 30 dias quando armazenado em geladeira (de 2 ºC a 8 ºC) e subsequentemente por até 7 dias quando armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 30 ºC).

- Após diluição asséptica em solução de glicose:

A estabilidade química e física de **Tuxyn** diluído em solução de glicose 5% foi demonstrada por 24 horas quando armazenado em geladeira (de 2 ºC a 8 ºC) e subsequentemente por até 12 horas quando armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 25 ºC).**;**

Do ponto de vista microbiológico, a solução pronta para infusão deve ser usada imediatamente. Caso não seja usada imediatamente, o prazo de armazenamento e as condições pré-utilização são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas de 2 ºC a 8 ºC.

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.

Tuxyn 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 DAS 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 **Tuxyn**.
A solução de **Tuxyn** 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 linfoide crônica, granulomatose com poliangiite ou poliangiite microscópica.
Se a indicação for artrite reumatoide ou pênfigo vulgar, **Tuxyn** 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 **Tuxyn** 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 **Tuxyn**, a terapia de manutenção deverá ser iniciada no mínimo 16 semanas após a última infusão de **Tuxyn**.
Após a indução da remissão com outros imunossupressores padrões de tratamento, a terapia de manutenção com **Tuxyn** deverá ser iniciada durante o período de 4 semanas que se segue após a remissão da doença.
Você deve receber **Tuxyn** 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 **Tuxyn**, por até 5 anos.

A duração do tratamento com **Tuxyn** 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.

Tuxyn não pode ser administrado por via oral ou intramuscular**.**

Tuxyn não deve ser utilizado em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com granulomatose com poliangiite ou poliangiite 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 **Tuxyn**.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou 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 **Tuxyn**.

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 linfoide 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 zóster (infecção por vírus), infecção do trato respiratório, infecções por fungos, infecções de causa desconhecida, bronquite aguda, sinusite, hepatite B.		Infecção viral séria *Pneumocystis jirovecii* (fungo que causa infecção)	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 abaixo 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 comprome-timento do sangue)	Trombocitope-nia (redução de Plaquetas no sangue) reversível 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 frequência dos batimentos cardíacos), fibrilação atrial (distúrbios do ritmo cardíaco), taquicardia (aumento da frequência cardíaca), distúrbio cardíaco	Insuficiência do ventrículo esquerdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina (dor no peito), isquemia miocárdica (diminuição da irrigação do coração), bradicardia (diminuição da frequência cardíaca)	Distúrbios cardíacos graves	Insuficiência cardíaca	
Distúrbios vasculares		Hipertensão (pressão alta), hipotensão ortostática (pressão baixa ao ficar em pé), hipotensão (pressão baixa)			Vasculite (inflamação de vaso sanguíneo) predominantem ente 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 gastrintestinal	

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Prurido (coceira), erupção cutânea, alopecia (redução de pelos ou cabelos)	Urticária (irritações de pele), sudorese (eliminação de suor), suores noturnos, distúrbio cutâneo			Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	
Distúrbios musculoesqueléticos e 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, mal-estar, 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			Leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus), reativação de hepatite B	Infecção viral séria 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)		Neutropenia tardia	Reação semelhante à doença do soro	

Distúrbios do sistema imunológico	Reações relaciona 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, sibilo (chiado), edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide – 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, dor 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 tecido subcutâneo		Alopecia			Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia/dor musculoesquelé-tica, osteoartrite (doença degenerativa das articulações), bursite (inflamação das articulações), bursite				
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 para terapia de indução de remissão de granulomatose compoliangiite epoliangiite 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
Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)	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%

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 para terapia de manutenção de granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica em estudos clínicos ou durante a vigilância pós- comercialização.

Sistema de Órgãos Reação adversas ao medicamento	Frequência (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 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-zoster 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 gastrointestinais		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[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® em combinação com quimioterapia ou quimioterapia isolada

Reação Adversa	MabThera® + 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 intentino)	24	16
Investigações		
Aumento na alanine 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		

Hipocalemia (níveis baixos de potássio no sangue)	16	13
Diminuição no 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 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 **Tuxyn** 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 MS: 1.4531.0005

Produzido por:
Lek Pharmaceuticals d.d.
Ljubljana - Eslovênia

Registrado por:
Bionovis S.A. – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica.
Alameda Itajubá 388, Joapiranga, Valinhos, São Paulo.
CNPJ: 12.320.079/0001-17

SAC: 0800-388-5000
sac@bionovis.com.br

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/03/2026.

MATERIAL RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da 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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
	-	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulario RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens	VP/VPS	10 mg/mL, solução para diluição para infusão. Embalagem contendo 2 ou 3 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL), e 1 ou 2 frascos de 50 mL (500 mg/50 mL).