Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905

T + 55 (11) 5536-7000

BISINTEX®
(trastuzumabe)

PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO PARA INFUSÃO

150mg e 440 mg

ABBOTT

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

BISINTEX®
trastuzumabe

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

IDENTIFICAÇÃO AO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

BISINTEX® (trastuzumabe) 150 mg**:** embalagem com 01 frasco-ampola de dose única contendo 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão via intravenosa.

BISINTEX® (trastuzumabe) 440 mg**:** embalagem com 01 frasco-ampola multidose contendo 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão via intravenosa.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de dose única de BISINTEX® 150 mg contém:
trastuzumabe.....150 mg*

*O concentrado de trastuzumabe 150 mg reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.
Excipientes: cloridrato de L-histidina monoidratado, L-histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

Cada frasco-ampola de dose múltipla de BISINTEX® 440 mg contém:
trastuzumabe.....440 mg*
*O concentrado de trastuzumabe 440 mg reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.
Excipientes: cloridrato de L-histidina monoidratado, L-histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

INFOMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de mama metastático:
BISINTEX® (trastuzumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores HER2-positivo:

- em monoterapia (sem outros agentes antitumorais) para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para doenças metastáticas;
- em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

Câncer de mama inicial: -
BISINTEX® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo como:

- após cirurgia quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável).
- após quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida em combinação com paclitaxel ou docetaxel;
- em combinação com quimioterapia adjuvante de docetaxel e carboplatina;
- em combinação com quimioterapia neoadjuvante seguida por terapia adjuvante com **BISINTEX®**, para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado:
BISINTEX®, em associação com capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) intravenoso e um agente de platina é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica,HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

BISINTEX® é um anticorpo desenvolvido por engenharia genética, com mecanismo de ação complexo, dirigido seletivamente contra uma proteína que está presente em pessoas com determinados tumores de mama e gástrico. O seu médico saberá identificar apropriadamente se você é ou não candidato ao tratamento com BISINTEX® e fornecerá as explicações de que você necessitar sobre a atividade deste medicamento.

O tempo médio para verificar se a ação de BISINTEX® está sendo eficaz depende do tratamento que foi prescrito pelo seu médico, das características do seu organismo e da doença.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

BISINTEX® é contraindicado a pacientes com alergia conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

A terapia com BISINTEX® deve ser iniciada somente sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de pacientes com câncer.
Existem várias condições que exigem cuidados especiais na administração deste medicamento, embora não sejam contraindicações absolutas. Entre elas, as mais comuns são insuficiência cardíaca, angina do peito, pressão alta não controlada e dispneia (falta de ar) em repouso. Seu médico saberá identificar

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

essas situações e adotar as medidas adequadas.

Pacientes idosos
Não foram realizados estudos específicos em pessoas com idade acima de 65 anos. Nos estudos clínicos, pacientes idosos receberam as mesmas doses de trastuzumabe indicadas para adultos jovens.

Crianças
A segurança e a eficácia de trastuzumabe em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal (distúrbios nos rins)
Em uma análise de farmacocinética populacional, foi demonstrada que a insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe.

Pacientes com insuficiência hepática (distúrbios no fígado)
Não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência hepática.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

BISINTEX® deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe, alguns associados à hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido) fatal ao feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com BISINTEX® e por 7 meses após o término do tratamento. As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com BISINTEX® ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com BISINTEX® ou dentro do período de 7 meses após a última dose de BISINTEX®, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de BISINTEX®, por favor, reporte imediatamente para o Serviço de Atendimento Abbott através do telefone 0800 703 1050. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao BISINTEX® e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se BISINTEX® pode afetar a capacidade de reprodução.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Informe ao médico se estiver amamentando. Você não deve amamentar enquanto estiver em tratamento com BISINTEX®.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser 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.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.
BISINTEX® possui uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com BISINTEX® (vide item "Quais os males que este medicamento pode me causar?").
Pacientes que apresentam sintomas relacionados à infusão, vide item "Quais os males que este medicamento pode me causar?", devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

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

Principais interações medicamentosas
Não foram observadas interações clinicamente significativas entre BISINTEX® e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. Não foi realizado nenhum estudo formal de interação de BISINTEX® com outros agentes antitumorais. Se ocorrer alguma reação inesperada, o seu médico saberá como lidar com esses problemas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está 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?

Antes de aberto, BISINTEX® deve ser armazenado em geladeira (entre 2 e 8 ºC). Proteger da luz.

O profissional de 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.

Após preparo, manter por até 48 horas sob refrigeração (entre 2 e 8ºC). A solução reconstituída não deve ser congelada.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade impresso na embalagem externa.

BISINTEX® em seu frasco-ampola original é um pó liofilizado que apresenta coloração branca a amarela pálida. A solução de reconstituição é incolor a amarelo pálido. A solução final é límpida a levemente transparente.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de preparado, deve ser diluído em soro fisiológico para infusão via intravenosa antes de ser administrado.

Recomenda-se a utilização de agulha de injeção com calibre máximo de 1,20 x 40 mm

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validada 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. Os seguintes pontos devem ser atendidos rigorosamente em relação ao uso e descarte de seringas e outros materiais médicos perfurocortantes: agulhas e seringas não devem ser reutilizadas; descartar todas as agulhas e seringas utilizadas em recipiente para descarte de material perfurocortante (recipiente descartável à prova de perfuração)

Este medicamento só poderá ser aplicado por profissionais treinados e habilitados. Seu médico conhece os detalhes da administração e poderá fornecer todas as informações necessárias.

Posologia
Câncer de mama
Uso semanal
As seguintes doses, inicial (de ataque) e de manutenção, são recomendadas em monoterapia ou em combinação com paclitaxel ou docetaxel.
A dose inicial recomendada de BISINTEX® é de 4 mg/kg de peso corpóreo; para as doses seguintes, recomenda-se 2 mg/kg de peso corpóreo, uma vez por semana, em infusão intravenosa.

Uso a cada três semanas
A dose inicial de ataque é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Se a dose anterior foi bem tolerada, o tempo de infusão poderá ser reduzido para 30 minutos.

Câncer gástrico
Uso a cada três semanas
A dose inicial de ataque é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Se a dose anterior foi bem tolerada, o tempo de infusão poderá ser reduzido para 30 minutos.

Durante a infusão de BISINTEX®, haverá necessidade de observação contínua para verificar o aparecimento de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

Duração do tratamento
Os pacientes com câncer de mama metastático ou com câncer gástrico avançado devem ser tratados com BISINTEX® até à progressão da doença.
Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com BISINTEX® durante 1 ano ou até à recorrência da doença, o que acontecer primeiro. Não é recomendada a extensão do tratamento além de 1 ano no câncer da mama em estágios precoces.

Via de administração: infusão via intravenosa. Não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou em *bolus.*

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 BISINTEX®.

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?

Assim como os medicamentos antitumorais de modo geral, BISINTEX® pode causar reações indesejáveis.

A Tabela 1 a seguir resume as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de BISINTEX® isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos.

Tendo em vista que BISINTEX® é comumente utilizado com outros agentes quimioterápicos e radioterapia, geralmente é difícil de confirmar a relação causal dos eventos adversos para um fármaco/radioterapia em particular.

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com trastuzumabe em em estudos clínicos.

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa***	**Frequência**
Infeções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	Influenza (Gripe)	Comum
	Faringite	Comum

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecções do trato respiratório superior	Comum
	Infecções do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica ((infecção associada à diminuição de um dos tipos de glóbulos brancos)	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguineos e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue)	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções)	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Comum
	Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)	Rara
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Disturbios do Sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Dor de cabeça	Muito comum
	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	Muito comum
	Hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo)	Muito comum
	Disgeusia (alteração do paladar)	Muito comum
	Hipertonia (aumento da rigidez muscular)	Comum
	Neuropatia periférica (distúrbio neurológico periférico)	Comum

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação)	Muito comum
	+ Insuficiência cardíaca (congestiva) (incapacidade do coração bombear a quantidade correta de sangue para o corpo, podendo gerar acúmulo de líquido no pulmão, abdômen e nos membros)	Comum
	Cardiomiopatia (distúrbio do músculo cardíaco)	Comum
	[+1] Taquiarritmia supraventricular (distúrbio do ritmo cardíaco que ocasiona no aumento dos batimentos cardíacos)	Comum
	[1] Palpitação	Comum
	Efusão pericárdica (acúmulo anormal de fluidos entre as membranas que envolvem o coração, conhecidas como "pericárdio")	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo de um líquido denominado linfa)	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	[+1] Pressão baixa	Comum
	Pressão alta	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[+] Falta de ar	Muito comum
	Epistaxe (sangramento nasal)	Muito comum
	Dor orofaríngea (dor na garganta)	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia (coriza)	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

	+Efusão pleural (acúmulo excessivo de fluido entre as membranas que envolvem o pulmão) [1]	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite (inflamação pulmonar)	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dificuldade de digestão	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite (inflamação da cavidade bucal)	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular (células do fígado)	Comum
	Icterícia (aumento de bilirrubinas que provocam coloração amarelada em pele e mucosas)	Rara
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Eritema (coloração avermelhada da pele)	Muito comum
	Rash (erupção cutânea)	Muito comum
	Alopecia (redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área de pele)	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Alterações nas unhas	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Sudorese	Comum
	Rash maculopapular (erupção cutânea em grande parte do corpo)	Comum
	Coceira	Comum
	Onicólise (descolamento das unhas)	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios muscoloesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas articulações	Muito comum
	Dor muscular	Muito comum

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

	Artrite (inflamação nas articulações)	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Contrações musculares involuntárias	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia (desânimo)	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Sintomas semelhantes à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Febre	Muito comum
	Inchaço de mãos e pés	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Inchaço	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade nas unhas	Muito comum

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

*As reações adversas ao medicamento são identificadas como eventos que ocorreram com, pelo menos, 2% de diferença, quando comparado ao braço controle em, pelo menos, um dos maiores estudos clínicos randomizados. As reações adversas ao medicamento foram adicionadas à categoria apropriada da classe do sistema orgânico e apresentadas em uma única tabela de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos maiores estudos clínicos.

[+] Denota as reações adversas que foram relatadas em associação com resultado fatal..
[1] Denota as reações adversas que são relatadas amplamente em associação com reações relacionadas com a infusão. Porcentagens específicas para esses eventos não estão disponíveis.

Imunogenicidade
No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância, com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com trastuzumabe IV desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe. Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com trastuzumabe IV.
A relevância clínica desses anticorpos é desconhecida. A presença de anticorpos anti-trastuzumabe não teve impacto na farmacocinética, eficácia [determinada pela resposta patológica completa (RpC) e sobrevida livre de doença (SLD)] e segurança (determinada pela ocorrência de reações relacionadas à infusão, RRAs) de trastuzumabe IV.

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade
As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão de reações de hipersensibilidade.

O índice de todas as reações relacionadas à infusão de todos os graus variou entre os estudos dependendo da indicação, se trastuzumabe foi administrado em combinação com quimioterapia ou como monoterapia e a metodologia de coleta de dados.

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 49% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 5% a 7% no braço com trastuzumabe, em comparação com 5% a 6% no braço comparador.
No câncer de mama inicial, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 18% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir uma outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variou de 0,5% a 6% no braço com trastuzumabe, em comparação com 0,3% a 5% no braço comparador.
No tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), os índices de reações relacionadas à infusão estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com trastuzumabe IV. Reações graves de grau 3 relacionadas à infusão foi de 2,0% no mesmo braço durante

o período de tratamento. Não houve reações relacionadas à infusão de graus 4 ou 5.
Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca
Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a trastuzumabe e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como falta de ar, ortopneia (dificuldade respiratória quando está na posição deitada), exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S3 (quando o médico na ausculta percebe três batimentos cardíacos em vez de dois, como seria o normal) ou redução na fração de ejeção ventricular (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação), foram observados em pacientes tratados com trastuzumabe.

Câncer de mama metastático
Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos principais, realizados em pacientes com doença metastática, variou entre 9% e 12% no grupo de pacientes tratados com trastuzumabe + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com trastuzumabe o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com trastuzumabe + antraciclina/ciclofosfamida (27%) e foi significativamente mais
elevado que o do grupo tratado somente com antraciclina/ciclofosfamida (7% - 10%). Em outro estudo com monitoramento prospectivo da função cardíaca, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática foi de 2,2% em pacientes recebendo trastuzumabe e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente. A maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)
Nos três estudos clínicos principais na adjuvância com a administração de trastuzumabe em combinação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi similar em pacientes que estavam recebendo somente quimioterapia e em pacientes que estavam recebendo trastuzumabe sequencialmente após um taxano (0,3 a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo trastuzumabe concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC → P (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC → P. Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.
Em 5,5 anos, os índices de eventos cardíacos sintomáticos ou FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel mais trastuzumabe), e DCarbH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe). Para insuficiência cardíaca congestiva sintomática (NCI-CTC Grau 3-4), os índices de 5 anos foram 0,6%, 1,9% e 0,4%, respectivamente, nos braços de tratamento AC → D, AC → DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC → D e DCarbH. Com relação aos braços de tratamento AC → D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC → DH, sendo discernível por aumento contínuo no índice cumulativo de eventos cardíacos sintomáticos ou FEVE de até 2,3% em comparação com aproximadamente 1% nos dois braços

comparadores (AC → D e DCarbH).

Quando trastuzumabe foi administrado após a conclusão da quimioterapia adjuvante, insuficiência cardíaca NYHA Classe III-IV foi observada em 0,6% dos pacientes no braço que receberam trastuzumabe por um ano após mediana de acompanhamento de 12 meses. Após a mediana de 3,6 anos de acompanhamento, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave e disfunção ventricular esquerda após a terapia com trastuzumabe permaneceu abaixo de 0,8% e 9,8%, respectivamente.

No estudo BO16348, após uma mediana de acompanhamento de 8 anos, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA Classe III-IV) no braço tratado com trastuzumabe por um ano, foi de 0,8%, e o índice de disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi de 4,6%.

A reversibilidade da insuficiência cardíaca congestiva grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos de FEVE ≥ 50% após o evento) foi evidente em 71,4% dos pacientes tratados com trastuzumabe. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi demonstrada em 79,5% dos pacientes. Aproximadamente 17% dos eventos relacionados à disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão do tratamento com trastuzumabe.

Na análise conjunta dos estudos NSAPB-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com uma redução de FEVE de ≥ 10% a até menos que 50%. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda foi reportada em 64,5% dos pacientes que apresentaram ICC sintomática no grupo AC→PH, sendo assintomática no último acompanhamento, e 90,3% tento uma recuperação completa ou parcial da FEVE.

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

No estudo clínico pivotal MO16432, trastuzumabe foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo três ciclos de doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m^2). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de até 1,7% no braço com trastuzumabe.

No estudo clínico pivotal BO22227, trastuzumabe foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m^2); na mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca / insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço tratado com trastuzumabe IV.

Câncer gástrico avançado

A maioria das reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo – quantidade de sangue que sai do ventrículo esquerdo (FEVE) observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo trastuzumabe, cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

<u>Toxicidade hematológica (relacionada ao sangue)</u>

Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de trastuzumabe IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática.

Houve aumento na toxicidade hematológica em pacientes tratados com a combinação de trastuzumabe

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

com paclitaxel, comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.
A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam trastuzumabe e docetaxel, em comparação com docetaxel isolado. A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica (diminuição de glóbulos brancos com febre/infecção generalizada com diminuição de glóbulos brancos) também foi aumentada em pacientes tratados com trastuzumabe mais docetaxel.

Câncer gástrico avançado
Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais frequentemente relatados que ocorreram com taxa de incidência de, pelo menos, 1% por tratamento clínico, os quais foram classificados sob a classe do sistema orgânico relacionada aos distúrbios do sistema linfático e sangue, são mostrados abaixo:

Tabela 2: Eventos adversos de grau ≥ 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	**trastuzumabe/ fluoropirimidina/ cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)**
Neutropenia (redução de um tipo de glóbulo branco do sangue)	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril (febre na vigência de redução de um tipo de glóbulo branco)	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI-CTCAE versão 3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi de 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.
Em geral, não houve diferenças significativas na hematotoxicidade entre o braço de tratamento e o braço comparador.

Toxicidade hepática (relacionado ao fígado) e renal
Câncer de mama
Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada em 12% dos pacientes após a administração de trastuzumabe IV como agente único, em pacientes que receberam tratamento para a doença metastática. Essa toxicidade foi associada com a progressão da doença no fígado em 60% dos pacientes.

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi menos frequentemente observada entre pacientes que receberam trastuzumabe IV e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (7% comparado com 15%).
Nenhuma toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada.

Câncer gástrico avançado

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

No estudo BO18255, não houve diferenças significativas na toxicidade hepática e renal observados entre dois braços de tratamento.

Diarreia
Câncer de mama
Dos pacientes tratados com trastuzumabe como monoterapia para tratamento da doença metastática 27% apresentaram diarreia. Aumento na incidência de diarreia, principalmente de gravidade leve a moderada, tem sido também observado nos pacientes que receberam trastuzumabe em combinação com paclitaxel, em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.
No estudo BO16348, 8% dos pacientes tratados com trastuzumabe apresentaram diarreia durante o primeiro ano de tratamento.

Câncer gástrico avançado
No estudo BO18255, 109 pacientes (37%) que participam do braço de tratamento contendo trastuzumabe *versus* 80 pacientes (28%) no braço comparador tiveram algum grau de diarreia. O critério de gravidade usando NCI-CTCAE v3.0, a porcentagem de pacientes que tiveram diarreia grau ≥ 3 foi de 4% no braço FP *versus* 9% no braço FP+H.

Infecção
Aumento na incidência de infecções, principalmente infecções leves do trato respiratório superior de pouca importância clínica, ou infecção de cateter, foi observado em pacientes tratados com trastuzumabe.

Experiência pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com trastuzumabe.

Tabela 3: Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Redução da protrombina (substância que auxilia a coagulação sanguínea)
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reações anafilactoides (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente, que podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar, dores abdominais e choque)
	Reação anafilática (reação alérgica repentina, que pode cursar com rash cutâneo, sensações de formigamento, coceira, inchaço, sibilos e dificuldade respiratória)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral (destruição de células do tumor e sua liberação no organismo que pode causar aumento de ácido úrico, potássio, fosfato e diminuição de cálcio no sangue)
Distúrbios oculares	Madarose (perda ou queda dos cílios)
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico (pressão muito baixa, porque o coração não consegue manter a circulação)
	Taquicardia (aumento da frequência cardíaca)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo (contratura da musculatura dos brônquios, causando estreitamento da luz bronquial e dificuldades para respirar)
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por tecido cicatricial)
	Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)
	Edema de laringe (inchaço na garganta)
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia (doença dos glomérulos, unidade funcional dos rins)
	Insuficiência renal (problema nos rins)
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido)
	Hipoplasia renal (rim pouco desenvolvido)
	Oligoâmnio (líquido amniótico em quantidade diminuída)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

Eventos adversos

A Tabela 4 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam trastuzumabe.

Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre trastuzumabe e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 4: Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	**Evento adverso**
Infecções e infestações	Meningite
	Bronquite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia (câncer no sangue)
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbio cerebrovascular (alteração do cérebro por distúrbios vasculares)
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Falta de ar ao realizar esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite (inflamação do pâncreas)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor muscular e nos ossos
Distúrbios renais e urinários	Disúria (dor ao urinar)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T+ 55 (11) 5536-7000

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

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

É muito pouco provável que você receba dose excessiva de BISINTEX® . Se isso acontecer, os principais sintomas correspondem às reações indesejáveis descritas para o medicamento, que serão reconhecidos por seu médico, que saberá como tratá-los.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0553.0398

Importado e Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ:
56.998.701/0001-16
Produzido por: Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
Shanghai - China

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

BU 02

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/04/2026.



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905

T+ 55 (11) 5536-7000

Histórico de alterações dos textos de bula – BISINTEX® (trastuzumabe)

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação da petição**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/10/2026	Versão Atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	150 MG PO LIOF SOL INFUS IV 440 MG PO LIOF SOL INFUS IV
02/03/2026	0203916/26-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico	VP / VPS	150 MG PO LIOF SOL INFUS IV 440 MG PO LIOF SOL INFUS IV