

PROLIA® (denosumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável

60 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE



PROLIA®
denosumabe

APRESENTAÇÃO

Solução Injetável 60 mg/mL em embalagem com 1 seringa preenchida de 1,0 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1,0 mL contém:

	60 mg/mL
denosumabe	60 mg
Excipientes: ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol, polissorbato 20 e água para injetáveis	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Osteoporose pós-menopáusia

PROLIA é indicado para o tratamento de osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa. Nessas mulheres, PROLIA aumenta a densidade mineral óssea (DMO) e reduz a incidência de fraturas de quadril, de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer

PROLIA é indicado para o tratamento de perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer de próstata ou de mama. Em pacientes com câncer de próstata, PROLIA reduz a incidência de fraturas vertebrais.

Osteoporose masculina

PROLIA é indicado para o tratamento de osteoporose em homens.

Osteoporose induzida por glicocorticoide

PROLIA é indicado para o tratamento de osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides recém iniciada ou sustentada, tanto em homens quanto em mulheres sob risco aumentado de fratura.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose pós-menopáusia

A eficácia e a segurança de PROLIA administrado uma vez a cada 6 meses durante 3 anos foram investigadas em mulheres em pós-menopausa (7.808 mulheres com 60 a 91 anos de idade, das quais 23,6% tinham principalmente fraturas vertebrais) com *T-score* basais de densidade mineral óssea na coluna lombar ou quadril total entre -2,5 e -4,0 e probabilidade média absoluta de fratura em 10 anos de 18,60% (decis: 7,9-32,4%) para fraturas osteoporóticas maiores e 7,22% (decis: 1,4-14,9%) para fratura de quadril. Mulheres com outras doenças ou recebendo terapias que podem afetar os ossos foram excluídas deste estudo. As mulheres receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1.000 mg) e vitamina D (pelo menos 400 UI).

As mulheres foram randomizadas para receber injeções subcutâneas de placebo (n = 3.906) ou denosumabe 60 mg (n = 3.902) uma vez a cada 6 meses. A variável de eficácia primária foi a incidência de novas fraturas vertebrais. As variáveis de eficácia secundárias incluíram a incidência de fraturas não vertebrais e de quadril, avaliadas após 3 anos.

PROLIA reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, em comparação com placebo. Os 3 desfechos de eficácia em fraturas atingiram o nível de significância estatística ($p < 0,05$), com base no esquema predefinido de testes sequenciais.

Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D., Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D., et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009, 361, 756-765.

Efeito sobre fraturas vertebrais

PROLIA reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais em 1, 2 e 3 anos ($p < 0,0001$) (vide tabela 1).

Tabela 1. Efeito de PROLIA sobre o risco de novas fraturas vertebrais

	Proporção de mulheres com fratura (%)		Redução de risco absoluto (%) (IC 95%)	Redução de risco relativo (%) (IC 95%)
	Placebo n = 3.906	PROLIA n = 3.902		
0-1 ano	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 anos	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 anos	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – análise exploratória

PROLIA também reduziu, em 3 anos, o risco de outras categorias de fratura predefinidas. São elas: novas fraturas vertebrais ou agravamento de fraturas vertebrais (redução do risco relativo de 67%, redução do risco absoluto não ajustada de 4,8%), novas fraturas vertebrais múltiplas (redução do risco relativo de 61%, redução do risco absoluto não ajustada de 1,0%) e fraturas vertebrais clínicas (redução do risco relativo de 69%, redução do risco absoluto não ajustada de 1,8%).

As reduções do risco de novas fraturas vertebrais pelo PROLIA durante 3 anos foram persistentes e significativas, independentemente do risco basal de fraturas osteoporóticas graves em 10 anos, avaliado pelo FRAX® (algoritmo de avaliação do risco de fraturas da OMS), e do fato de as mulheres terem fratura vertebral prevalente ou histórico de fratura não vertebral. A idade na avaliação basal, a DMO, a remodelação óssea e o uso prévio de produto medicinal para osteoporose também não influenciaram nessas reduções.

Em mulheres na fase de pós-menopausa e com mais de 75 anos, o PROLIA reduziu a incidência de novas fraturas vertebrais (64%) e não vertebrais (16%).

Efeito sobre todas as fraturas clínicas

PROLIA reduziu significativamente as fraturas entre todos os tipos/grupos de fraturas (vide tabela 2).

Tabela 2. Efeito de PROLIA sobre o risco de fraturas clínicas em 3 anos

	Proporção de mulheres com fratura (%) ⁺		Redução de risco absoluto (%) (IC 95%)	Redução de risco relativo (%) (IC 95%)
	Placebo n = 3.906	PROLIA n = 3.902		
Qualquer fratura clínica ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Fratura vertebral clínica	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Fratura não vertebral ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Fratura não vertebral maior ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Fratura osteoporótica maior ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05; **p = 0,0106 (desfecho secundário incluído em ajuste de multiplicidade), ***p ≤ 0,0001

+ Taxas de evento com base nas estimativas de Kaplan-Meier em 3 anos.

¹ Inclui fraturas vertebrais clínicas e fraturas não vertebrais.

² Exclui aquelas de vertebra, crânio, faciais, mandibulares, de metacarpo e falanges dos dedos das mãos e dos pés.

³ Inclui pelve, fêmur distal, tíbia proximal, costelas, úmero proximal, antebraço e quadril.

⁴ Inclui fraturas vertebrais clínicas, do quadril, do antebraço e do úmero, conforme definido pela OMS.

Em mulheres com DMO basal do colo do fêmur ≤ -2,5, PROLIA reduziu o risco de fratura não vertebral (35% de redução do risco relativo, 4,1% de redução do risco absoluto, p < 0,001, análise exploratória).

A redução da incidência de novas fraturas vertebrais, fraturas de quadril e fraturas não vertebrais por PROLIA durante 3 anos foi consistente independentemente do risco de fratura basal em 10 anos.

Efeito sobre as fraturas de quadril

PROLIA demonstrou uma redução relativa de 40% (0,5% de redução do risco absoluto) no risco de fratura de quadril durante 3 anos (p < 0,05). A incidência de fratura de quadril foi de 1,2% no grupo de placebo em comparação com 0,7% no grupo de PROLIA em 3 anos. Tais reduções foram constantes e significativas e ocorreram independentemente de ter sido observada à entrada no estudo a probabilidade de ocorrência de fratura de quadril em 10 anos, de acordo com o FRAX®.

Em mulheres com alto risco de fraturas, conforme definido acima por idade basal, DMO e fratura vertebral prevalente, observou-se redução de 48% no risco relativo com PROLIA (redução do risco absoluto não ajustada de 1,1%).

Em análise *post-hoc* em mulheres na fase de pós-menopausa, com osteoporose e idade acima de 75 anos, PROLIA reduziu a incidência de fraturas de quadril (62%).

Efeito sobre a densidade mineral óssea (DMO)

PROLIA aumentou significativamente a DMO em todos os locais clínicos medidos, em relação ao tratamento com placebo, em 1, 2 e 3 anos. PROLIA aumentou a DMO em 9,2% na coluna lombar, 6,0% no quadril total, 4,8% no colo do fêmur, 7,9% no trocânter do fêmur, 3,5% no terço distal do rádio e 4,1% no corpo inteiro em 3 anos (todos p < 0,0001).

Em estudos clínicos que examinaram os efeitos da descontinuação de PROLIA, a DMO retornou aos níveis pré-tratamento aproximados e permaneceu superior ao placebo no período de 18 meses após a última dose. Estes dados indicam que o tratamento continuado com PROLIA é necessário para manter o efeito do medicamento. A reiniciação de PROLIA resultou em ganhos na DMO semelhantes àqueles observados durante a primeira administração de PROLIA.

Na DMO da coluna lombar, do quadril e do trocânter do fêmur, a alteração foi observada no período de um mês após a dose inicial. PROLIA aumentou a DMO da coluna lombar em relação à avaliação basal em 96% em mulheres pós-menopáusicas após 3 anos. Observaram-se efeitos consistentes sobre a DMO da coluna lombar, independentemente de idade basal, raça, peso/IMC, DMO e nível de remodelação óssea.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6):2149-57.

Engelke K, Libanati C, Liu Y, Wang H, Austin M, Fuerst T, et al. Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole body CT scanners: accuracy, precision and comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Bone.* 2009; 45(1):110-8.

Lewiecki EM, McClung MR, Cohen SB, et al. Two-year treatment with denosumab in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1832-1841. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006; 354:821-831.

Histologia óssea

As avaliações da histologia mostraram ossos com arquitetura e qualidade normais, bem como a redução esperada de remodelação óssea em relação ao tratamento com placebo. Não houve evidências de defeitos de mineralização, osso trançado (não lamelar) ou fibrose de medula.

Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D., Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D., et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009, 361, 756-765.

Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilestol M, Siddhanti S, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy. *J Bone Miner Res.* 2009; 25:72-81.

Estudo de extensão aberto no tratamento de osteoporose pós-menopáusia

Um total de 4.550 mulheres (2.343 PROLIA e 2.207 placebo), que perderam não mais que uma dose do medicamento investigacional no estudo principal descrito acima e que completaram a visita do mês 36 do estudo, concordaram em ser incluídas em um estudo de extensão multinacional, multicêntrico, aberto e de braço único, com 7 anos de duração, para avaliar a segurança e a eficácia em longo prazo de PROLIA. Todas as mulheres no estudo de extensão receberam PROLIA 60 mg a cada 6 meses, bem como cálcio (pelo menos 1 g) e vitamina D (pelo menos 400 UI) diariamente. Um total de 2.626 pacientes (58% das mulheres incluídas no estudo de extensão, ou seja, 34% das mulheres incluídas no estudo principal) concluíram o estudo de extensão.

Nos pacientes tratados com PROLIA por até 10 anos, a DMO aumentou desde a avaliação basal do estudo principal em 21,7% na coluna lombar, 9,2% no quadril total, 9,0% no colo do fêmur, 13,0% no trocânter e 2,8% no terço distal do rádio.

A incidência de fratura foi avaliada como um desfecho de segurança. Nos anos 4 a 10, as taxas de novas fraturas vertebrais e não vertebrais não aumentaram com o tempo; as taxas anualizadas foram de aproximadamente 1,0% e 1,3%, respectivamente.

Treze casos adjudicados de osteonecrose de mandíbula (ONM) e dois casos adjudicados de fraturas femorais atípicas ocorreram durante o estudo de extensão.

Dados clínicos comparativos com os de alendronato em mulheres pós-menopáusias com baixa massa óssea

Em 2 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com ativo, um em mulheres não submetidas a tratamento anterior e outro em mulheres previamente tratadas com alendronato, o denosumabe mostrou aumentos significativamente maiores da DMO e reduções dos marcadores de remodelação óssea (por exemplo, CTX sérico), em comparação com alendronato.

Observaram-se aumentos consistentemente maiores da DMO de coluna lombar, quadril, colo do fêmur, trocânter e terço distal do rádio em mulheres tratadas com o denosumabe, em comparação com as que continuaram a receber alendronato (para todos, $p < 0,05$).

Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilestol M, Siddhanti S, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy. *J Bone Miner Res.* 2009; 25:72-81.

Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009 Jan; 24(1):153-61.

Eficácia clínica do tratamento da perda óssea associada com ablação hormonal

Tratamento da perda óssea associada com privação androgênica

A eficácia e a segurança de PROLIA uma vez a cada 6 meses por 3 anos foram investigadas em homens com câncer de próstata não metastático, confirmado histologicamente, recebendo ADT (1.468 homens com 48 a 97 anos), que estavam sob risco aumentado de fratura (definido como > 70 anos ou < 70 anos com um *T-score* de DMO na coluna lombar, quadril total ou colo do fêmur $< -1,0$ ou história de uma fratura osteoporótica). Os pacientes receberam injeções subcutâneas de denosumabe 60 mg ($n = 734$) ou placebo ($n = 734$) uma vez a cada 6 meses, além de suplementos diários de cálcio (pelo menos 1.000 mg) e vitamina D (pelo menos 400 UI).

PROLIA aumentou significativamente a DMO em todos os locais clínicos medidos, em relação ao tratamento com placebo, após 3 anos: 7,9% na coluna lombar, 5,7% no quadril total, 4,9% no colo do fêmur, 6,9% no trocânter do fêmur, 6,9% no terço distal do rádio e 4,7% no corpo inteiro (todos $p < 0,0001$). Em uma análise exploratória planejada prospectivamente, aumentos significativos na DMO foram observados na coluna lombar, quadril total, colo do fêmur e trocânter do fêmur 1 mês após a dose inicial.

Os efeitos do tratamento sobre a DMO da coluna lombar foram persistentes independentemente dos dados basais relativos a idade, raça, região geográfica, peso/IMC, DMO, nível de remodelação óssea, duração da privação androgênica e presença de fratura vertebral.

PROLIA demonstrou uma redução significativa no risco relativo de novas fraturas vertebrais: 85% (1,6% de redução do risco absoluto) em 1 ano, 69% (2,2% de redução do risco absoluto) em 2 anos e 62% (2,4% de redução do risco absoluto) em 3 anos (todos $p < 0,01$). Este medicamento reduziu ainda em 72% a incidência de mais de uma fratura osteoporótica em um mesmo paciente, em qualquer local, em 3 anos, com relação a placebo (taxa de 2,5% com placebo versus 0,7% com denosumabe; $p = 0,0063$).

Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20; 361(8):745-55.

Tratamento da perda óssea em mulheres sob tratamento com inibidores da aromatase para câncer de mama

A eficácia e a segurança de PROLIA no tratamento da perda óssea decorrente da terapia adjuvante com inibidores da aromatase foram avaliadas em um estudo multinacional randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com duração de 2 anos, em 252 mulheres com câncer de mama não metastático e idade de 35 a 84 anos. As pacientes tinham pontuações *T-score* de DMO de -1,0 a -2,5 na coluna lombar, no quadril ou no colo do fêmur. Foram randomizadas para receber injeções subcutâneas de denosumabe 60 mg ($n = 127$) ou placebo ($n = 125$) uma vez a cada 6 meses. Receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1.000 mg) e vitamina D (pelo menos 400 UI).

A variável de eficácia primária foi a alteração percentual da DMO da coluna lombar; a eficácia de fratura não foi avaliada. PROLIA aumentou significativamente a DMO em todos os locais clínicos medidos, em relação ao tratamento com placebo, após 2 anos: 7,6% na coluna lombar, 4,7% no quadril total, 3,6% no colo do fêmur, 5,9% no trocânter do fêmur, 6,1% no terço distal do rádio e 4,2% no corpo inteiro (todos $p < 0,0001$).

Os aumentos da DMO da coluna lombar já foram significativos 1 mês após a dose inicial. Os efeitos do tratamento sobre a DMO da coluna lombar foram persistentes independentemente de idade inicial, duração da terapia com inibidores da aromatase, peso/IMC, quimioterapia prévia, uso prévio de moduladores dos receptores seletivos de estrogênio (SERM) e tempo desde a menopausa.

Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20; 26(30):4875-82.

Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Fan M, Kim D. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Nov; 118(1):81-7.

Tratamento da osteoporose em homens

A eficácia e a segurança de PROLIA no tratamento de homens com osteoporose foram demonstradas em um estudo multinacional, controlado com placebo, duplo-cego, randomizado, com duração de 1 ano, em homens com baixa massa óssea, que apresentaram pontuação *T-score* basal de DMO entre -2,0 e -3,5 na coluna lombar ou no colo do fêmur. Homens com pontuação *T-score* de DMO entre -1,0 e -3,5 na coluna lombar ou no colo do fêmur e com histórico de fratura anterior por fragilidade também foram inscritos. Homens com outras doenças (tais como artrite reumatoide, osteogênese imperfeita e doença de Paget) ou em terapias capazes de afetar os ossos foram excluídos deste estudo.

Os 242 homens inscritos no estudo tinham idades na faixa de 31 a 84 anos e foram randomizados para receber injeções subcutâneas de placebo (n = 121) ou de denosumabe 60 mg (n = 121) uma vez a cada 6 meses. Os pacientes também receberam pelo menos 1.000 mg de cálcio e pelo menos 800 UI de suplemento de vitamina D diariamente.

A variável primária de eficácia foi o percentual de mudança na DMO da coluna lombar em 1 ano. As variáveis secundárias de eficácia incluíram o percentual de mudança na DMO do quadril total, do trocânter do fêmur, do colo do fêmur e do terço do rádio distal em 1 ano e mudança no telopeptídeo C (CTX) no dia 15. PROLIA aumentou significativamente a DMO em todos os locais medidos, com relação ao tratamento com placebo, em 12 meses: 4,8% na coluna lombar, 2,0% no quadril total, 2,2% no colo do fêmur, 2,3% no trocânter do fêmur e 0,9% no terço distal do rádio (todos $p < 0,05$). PROLIA aumentou a DMO da coluna lombar a partir da avaliação basal em 94,7% dos homens em 1 ano. Aumentos significativos da DMO na coluna lombar, quadril total, colo femoral e trocânter do fêmur foram observados em 6 meses ($p < 0,0001$).

Foram observados efeitos consistentes na DMO da coluna lombar independentemente da idade, da raça, do peso/índice de massa corporal (IMC), da DMO e de remodelação óssea.

Histologia e histomorfometria do osso

A histologia óssea foi avaliada em 62 mulheres em pós-menopausa com osteoporose ou com massa óssea baixa, que nunca foram tratadas para osteoporose ou que transitaram de uma terapia prévia com alendronato, seguindo-se 1-3 anos de tratamento com PROLIA. Um total de 59 mulheres participaram do subestudo de biópsia óssea no mês 24 (n = 41) e/ou mês 84 (n = 22) do estudo de extensão em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. A histologia óssea também foi avaliada em 17 homens com osteoporose e em 6 pacientes com osteoporose associada à terapia com glicocorticoide após 1 ano de tratamento com PROLIA. Os resultados das biópsias ósseas mostraram ossos de arquitetura e qualidade normais, sem evidências de defeitos de mineralização, osso trançado ou fibrose de medula. Achados de histomorfometria no estudo de extensão em mulheres na pós-menopausa com osteoporose mostraram que os efeitos antirreabsorptivos de PROLIA, medido por frequência de ativação e taxas de formação óssea, foram mantidos ao longo do tempo.

Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep; 97(9):3161-9. doi: 10.1210/jc.2012-1569. Epub 2012 Jun 21.

Tratamento de osteoporose induzida por glicocorticoide

A eficácia e a segurança de PROLIA uma vez a cada 6 meses durante 2 anos foram investigadas em 795 pacientes (69,9% mulheres e 30,1% homens) com 20 a 94 anos de idade tratados com $\geq 7,5$ mg de prednisona por via oral por dia (ou equivalente) e com planejamento para continuar o tratamento por um total de pelo menos 6 meses.

Duas subpopulações foram estudadas: glicocorticoide continuado ($\geq 7,5$ mg de prednisona por dia ou o seu equivalente por ≥ 3 meses antes da inclusão no estudo; n = 505) e glicocorticoide inicial ($\geq 7,5$ mg de prednisona por dia ou o seu equivalente por < 3 meses antes da inclusão no estudo; n = 290). Dentro de cada subpopulação, a randomização foi estratificada por gênero e os pacientes foram randomizados (1:1) para receber PROLIA 60 mg por via subcutânea uma vez a cada 6 meses ou risedronato 5 mg por via oral uma vez por dia (controle ativo) por 2 anos. Os pacientes receberam suplemento diário de cálcio (pelo menos 1.000 mg) e vitamina D (pelo menos 800 UI).

Os pacientes incluídos com < 50 anos de idade tinham de ter uma história de fratura osteoporótica. Os pacientes incluídos com ≥ 50 anos de idade, que estavam na subpopulação sob glicocorticoide continuado, tinha de ter um *T-score* basal de DMO $\leq -2,0$ na coluna lombar, quadril total ou colo do fêmur; ou um *T-score* de DMO $\leq -1,0$ na coluna lombar, quadril total ou colo do fêmur e história de fratura osteoporótica. A maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentavam alto risco de fratura.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração percentual da linha de base na DMO da coluna lombar por DXA (absorciometria com raio X de dupla energia) aos 12 meses (não inferioridade). Os desfechos secundários de eficácia incluíram a alteração percentual da linha de base na DMO total da coluna lombar e do quadril aos 12 e 24 meses.

Efeito sobre a densidade mineral óssea

Na subpopulação sob glicocorticoide continuado, PROLIA demonstrou um aumento significativamente maior na DMO da coluna lombar em comparação com risedronato em 1 ano (PROLIA 4,4%, risedronato 2,3%) com uma diferença no tratamento de 2,2% ($p < 0,001$) e em 2 anos (PROLIA 6,4%, risedronato 3,2%) com uma diferença no tratamento de 3,2% ($p < 0,001$). Na subpopulação sob glicocorticoide inicial, PROLIA demonstrou um aumento significativamente maior na DMO da coluna lombar em comparação com risedronato em 1 ano (PROLIA 3,8%, risedronato 0,8%) com uma diferença no tratamento de 2,9% ($p < 0,001$) e em 2 anos (PROLIA 6,2%, risedronato 1,7%) com uma diferença de tratamento de 4,5% ($p < 0,001$).

Foram observados efeitos consistentes na DMO da coluna lombar em 1 ano independentemente do gênero; raça; estado de pós-menopausa; e idade basal e *T-score* de DMO da coluna lombar e dose de glicocorticoide dentro de cada subpopulação.

Além disso, PROLIA demonstrou um aumento significativamente maior na DMO a partir da avaliação basal em comparação com risedronato em 1 e 2 anos no quadril total, colo do fêmur e trocânter do fêmur em ambas as subpopulações, terço distal do rádio na subpopulação sob glicocorticoide continuado, e em 2 anos no terço distal do rádio na subpopulação de iniciação de glicocorticoide.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que tem como alvo o RANKL, ao qual se liga com grande afinidade e especificidade, impedindo que o ligante ative seu único receptor, o RANK, na superfície dos osteoclastos e seus precursores, independentemente da superfície óssea. A prevenção da interação RANKL/RANK inibe a formação, a função e a sobrevivência de osteoclastos. O denosumabe, portanto, reduz a reabsorção óssea e aumenta a massa e a resistência dos ossos corticais e trabeculares.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, o tratamento com 60 mg de denosumabe resultou em rápida redução (de aproximadamente 70%) do marcador de reabsorção óssea tipo 1 no soro, o telopeptídeo C (CTX), no período de 6 horas após a administração subcutânea, atingindo-se cerca de 85% de redução em 3 dias. As reduções do CTX se mantiveram ao longo do intervalo de administração de 6 meses. Ao final de cada intervalo, eram parcialmente atenuadas, com máxima $\geq 87\%$ e mínima $\geq 45\%$ (faixa de 45% a 80%), o que reflete a reversibilidade dos efeitos do denosumabe sobre a remodelação óssea assim que os níveis séricos diminuem. Esses efeitos foram mantidos com a continuação do tratamento. De maneira condizente com o acoplamento fisiológico de formação e reabsorção óssea na remodelação esquelética, observaram-se reduções dos marcadores de formação óssea (por exemplo, fosfatase alcalina específica dos ossos [BSAP] e propéptido N-terminal sérico do colágeno de tipo I [PINP]), iniciadas 1 mês após a primeira dose do denosumabe.

De modo geral, os marcadores de remodelação óssea (marcadores de reabsorção e formação óssea) atingiram os níveis pré-tratamento no período de 9 meses após a última dose subcutânea de 60 mg. A cada retomada do tratamento, o grau de inibição de CTX obtido com o denosumabe foi similar ao observado no uso inicial desse medicamento.

Em um estudo clínico em mulheres pós-menopáusicas com baixa massa óssea (N = 504) que haviam recebido alendronato pelo período mediano de 3 anos, as pacientes que passaram a ser tratadas com denosumabe apresentaram reduções adicionais do CTX sérico, em comparação às que continuaram recebendo alendronato. Nesse estudo, as alterações dos níveis séricos de cálcio foram similares entre os 2 grupos.

Farmacocinética

Após a administração subcutânea, o denosumabe exibiu farmacocinética não linear com as doses em uma grande variedade delas, além de aumentos de exposição proporcionais à dose a partir de 60 mg (ou 1 mg/kg).

Absorção

Após dose subcutânea do denosumabe, a biodisponibilidade foi de 61% e as concentrações séricas máximas ($C_{\max}$), de 6 mcg/mL (faixa de 1 a 17 mcg/mL), ocorreram em 10 dias (faixa de 2 a 28 dias). Em seguida à $C_{\max}$ os níveis séricos diminuíram, sendo a meia-vida de 26 dias (faixa de 6 a 52 dias) durante o período de 3 meses (faixa de 1,5 a 4,5 meses). Cinquenta e três por cento dos pacientes não apresentaram quantidades mensuráveis do denosumabe 6 meses pós-dose.

Distribuição

Nem acúmulo nem alteração da farmacocinética do denosumabe foram observados com o passar do tempo após doses múltiplas de 60 mg por via subcutânea 1 vez a cada 6 meses.

Metabolismo

O denosumabe é composto unicamente de aminoácidos e carboidratos, como imunoglobulina nativa. Com base em dados não clínicos, espera-se que o metabolismo do denosumabe siga as vias de eliminação da imunoglobulina, resultando em degradação para pequenos peptídeos e aminoácidos individualizados.

Eliminação

O denosumabe é composto unicamente de aminoácidos e carboidratos, como imunoglobulina nativa, e não se prevê que sejam eliminados por meio de mecanismos metabólicos hepáticos (como enzimas do citocromo P450, ou CYP). Tomando-se por base os dados não clínicos, prevê-se que a eliminação do denosumabe seguirá as vias de eliminação da imunoglobulina, resultando em degradação para pequenos peptídeos e aminoácidos individualizados.

Interações medicamentosas

Em um estudo com 17 mulheres na fase pós-menopausa com osteoporose, foi administrado midazolam (oral, 2 mg) duas semanas após uma dose única de denosumabe (subcutâneo, 60 mg), que corresponde ao tempo máximo de efeitos farmacodinâmicos de denosumabe. O denosumabe não afetou a farmacocinética de midazolam que é metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Isto indica que denosumabe não altera a farmacocinética de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4.

Populações especiais de pacientes

Idosos (a partir de 65 anos de idade)

A idade não foi considerada um fator significativo na farmacocinética do denosumabe em uma análise farmacocinética da população de pacientes de 28 a 87 anos.

Crianças e adolescentes (até 18 anos de idade)

Não há dados farmacocinéticos disponíveis sobre pacientes pediátricos.

Raça

A farmacocinética do denosumabe não foi afetada pelo fator raça em mulheres na fase de pós-menopausa nem em pacientes com câncer de mama sob tratamento de ablação hormonal.

Insuficiência renal

Em um estudo com 55 pacientes que apresentavam graus variados de função renal, incluindo-se os que se submetiam a diálise, o grau de insuficiência renal não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética nem sobre a farmacodinâmica do denosumabe. Portanto, não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética do denosumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipocalcemia.

O uso deste medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade clinicamente significativa à denosumabe ou qualquer componente de PROLIA.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Suplementação de cálcio e vitamina D

Uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para todos os pacientes.

Precauções de utilização

Hipocalcemia

É importante identificar os pacientes em risco de desenvolver hipocalcemia. A hipocalcemia deve ser corrigida através de uma administração adequada de cálcio e de vitamina D antes de se iniciar o tratamento. Recomenda-se monitoramento clínico dos valores de cálcio antes de cada dose e nos pacientes com predisposição para a hipocalcemia (com insuficiência renal grave [depuração de creatinina < 30 mL/min], em diálise ou em tratamento com outros medicamentos que reduzem o cálcio) nas duas semanas após a dose inicial. Se algum paciente apresentar quaisquer sintomas suspeitos de hipocalcemia durante o tratamento (vide “REAÇÕES ADVERSAS”) os valores de cálcio devem ser medidos. Os pacientes devem ser encorajados a reportar sintomas indicadores de hipocalcemia.

Na fase de pós-comercialização, têm sido reportados casos de hipocalcemia sintomática grave (resultando em hospitalização, eventos de risco à vida e casos fatais) (consulte “REAÇÕES ADVERSAS”), particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, em diálise ou em tratamento com outros medicamentos que reduzem o cálcio, com a maioria dos casos ocorrendo nas primeiras semanas após o início do tratamento, mas, no entanto, pode ocorrer mais tarde.

O tratamento concomitante com glicocorticoide é um fator de risco adicional para hipocalcemia.

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min) ou em diálise apresentam um risco maior de desenvolver hipocalcemia. Os riscos de desenvolver hipocalcemia e concomitante elevação do hormônio da paratireoide aumentam com o aumento do nível de comprometimento renal. A administração adequada de cálcio, vitamina D e a monitorização regular dos níveis de cálcio é especialmente importante nestes pacientes, ver acima.

Infecções na pele

Os pacientes recebendo PROLIA podem desenvolver infecções na pele (predominantemente celulite) levando à hospitalização (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). Os pacientes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos se desenvolverem sinais ou sintomas de celulite.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

A ONM tem sido notificada raramente em pacientes recebendo PROLIA para a osteoporose (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

O início do tratamento/novo ciclo de tratamento deve ser adiado em pacientes com feridas abertas e não cicatrizadas nos tecidos moles na boca. É recomendada uma avaliação dentária com odontologia preventiva apropriada e uma avaliação individual do benefício-risco antes do tratamento com denosumabe em pacientes com fatores de risco concomitantes.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação de um paciente com risco de desenvolver ONM:

- potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para compostos mais potentes), via de administração (maior risco para administração parenteral) e doses cumulativas de terapêutica de reabsorção óssea.
- câncer, comorbidades (exemplo: anemia, coagulopatias, infecção), tabagismo.
- terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogênese, radioterapia da cabeça e pescoço.
- higiene oral deficiente, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, doença dentária preexistente, procedimentos orais invasivos, por exemplo: extrações dentárias.

Todos os pacientes devem ser encorajados a manter boas práticas de higiene oral, efetuar exames gerais dentários de rotina e reportar imediatamente qualquer sintoma oral como mobilidade dentária, dor ou edema ou não cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com denosumabe. Durante o tratamento, procedimentos orais invasivos devem ser realizados apenas após consideração cuidadosa e ser evitados próximo da administração com PROLIA.

O plano de gestão de pacientes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em colaboração próxima entre o médico e um dentista ou um cirurgião-dentista com experiência em ONM. Interrupções temporárias do tratamento devem ser consideradas até a situação estar resolvida e os fatores de risco estarem mitigados sempre que possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo

A osteonecrose do canal auditivo externo tem sido reportada associada à utilização de denosumabe. Potenciais fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes em tratamento com denosumabe, que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fêmur

Fraturas atípicas do fêmur têm sido reportadas em pacientes recebendo denosumabe (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). As fraturas atípicas do fêmur podem ocorrer após um pequeno traumatismo ou sem traumatismo em regiões femorais subtrocantericas e diafisárias. Estes acontecimentos são caracterizados por alterações radiográficas específicas. Fraturas atípicas do fêmur também têm sido notificadas em pacientes com certas comorbidades (exemplos: deficiência em vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatasia) e com a utilização de certos agentes farmacêuticos (exemplos: bifosfonatos, glucocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Estes acontecimentos também ocorreram sem terapia antirreabsortiva. Fraturas semelhantes reportadas em associação com bifosfonatos são frequentemente bilaterais; por isso o fêmur

contralateral deve ser examinado nos pacientes tratados com denosumabe que têm uma fratura da diáfise do fêmur estável. A descontinuação do tratamento com PROLIA em pacientes com suspeita de terem uma fratura atípica do fêmur deve ser considerada após avaliação do paciente baseada numa avaliação individual do risco benefício. Durante o tratamento com denosumabe, os pacientes devem ser aconselhados a reportar dores novas ou atípicas na coxa, quadril ou virilha. Os pacientes que apresentem estes sintomas devem ser avaliados para uma fratura incompleta do fêmur.

Terapia antirreabsortiva a longo prazo

A terapia antirreabsortiva a longo prazo (incluindo denosumabe e bifosfonatos) pode contribuir para um risco aumentado de reações adversas tais como osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas do fêmur, devido a uma supressão significativa da remodelação óssea (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Tratamento concomitante com outros medicamentos contendo denosumabe

Os pacientes em tratamento com PROLIA não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumabe (para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com metástases ósseas de tumores sólidos).

Hipercalcemia em pacientes pediátricos

Prolia não deve ser usado em pacientes pediátricos (idade < 18). Hipercalcemia grave foi relatada. Alguns casos do estudo clínico foram complicados por lesão renal aguda.

Advertências para excipientes

Este medicamento contém sorbitol. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem receber este medicamento.

Cuidado: Contém SORBITOL

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 60 mg, isto é, essencialmente “isento de sódio”.

Fraturas vertebrais múltiplas (FVM) após descontinuação do tratamento com PROLIA

Fraturas vertebrais múltiplas (FVM) podem ocorrer após a descontinuação do tratamento com PROLIA, particularmente em pacientes com um histórico de fratura vertebral.

Orientar os pacientes a não interromper a terapia com PROLIA sem a orientação de seu médico. Avaliar o risco/benefício individual antes de descontinuar o tratamento com PROLIA. Se o tratamento com PROLIA for descontinuado, considerar a transição para uma terapia de antiabsorção alternativa.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou de operar maquinário pesado em pacientes sob tratamento com denosumabe.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de denosumabe em mulheres grávidas. Um estudo em macacos *cynomolgus*, com administrações de denosumabe durante a gravidez, demonstrou toxicidade reprodutiva com exposições de AUC (área sob a curva) 119 vezes superiores à dose utilizada em humanos.

PROLIA não é recomendado para utilização em mulheres grávidas.

Categoria B para gravidez:

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

Lactação

Desconhece-se se denosumabe é excretado no leite humano. Estudos com ratos geneticamente modificados nos quais o RANKL foi desativado através da remoção de genes (um “rato *knockout*”) sugerem que a ausência do RANKL (o alvo do denosumabe, vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”) durante a gravidez pode interferir com a maturação da glândula mamária conduzindo a uma alteração da amamentação no pós-parto. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapia com PROLIA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com PROLIA para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento de seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de denosumabe na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

PROLIA não afeta a farmacocinética de midazolam, que é metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) o que indica que PROLIA não deve afetar a farmacocinética de medicamentos metabolizados por essa enzima (vide o “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Armazenar em geladeira (2 °C a 8 °C). Não congelar. Manter na embalagem original para proteger da luz.

Depois que o PROLIA for removido da geladeira e tiver atingido a temperatura ambiente, o produto deverá ser administrado ou descartado.

Não agite excessivamente.

Prazo de validade: 36 meses.

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.

Aspecto físico/características organolépticas

Solução transparente, incolor à ligeiramente amarelada, que pode conter resíduos de partículas proteínicas translúcidas ou brancas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Recomenda-se o uso de PROLIA em injeção subcutânea única de 60 mg administrada 1 vez a cada 6 meses.

Os pacientes devem receber suplementos de cálcio e de vitamina D durante o tratamento.

Se uma dose do Prolia for esquecida, a injeção deve ser administrada o mais rápido possível. A partir de então, as injeções devem ser programadas a cada 6 meses a partir da data da última injeção (vide "**Modo de usar**").

Antes da administração, a solução de PROLIA deve ser inspecionada para detecção de material particulado e de descoloração. A solução não deve ser usada se estiver turva ou com a coloração diferente da descrita acima (vide "**CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**").

Não agite excessivamente.

Injete todo o conteúdo da seringa preenchida. Descarte qualquer medicamento que permanecer dentro da seringa preenchida.

As instruções de autoadministração por injeção subcutânea estão listadas a seguir.

Deve-se descartar qualquer produto não usado ou material residual de acordo com as normas locais.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, PROLIA não deve ser misturado com outros medicamentos.

Método de administração

A administração deve ser feita por uma pessoa adequadamente treinada em técnicas de injeção.

Equipamento

Para aplicar uma injeção, você precisará de:

1. uma seringa preenchida nova de PROLIA;
2. um chumaço de algodão com álcool ou produto similar.

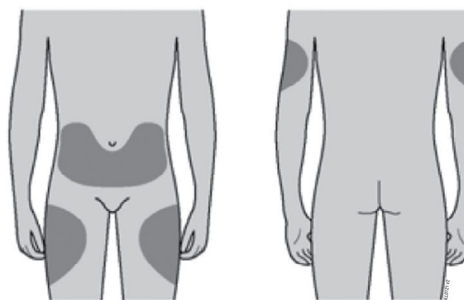
O que fazer antes de aplicar uma injeção subcutânea de PROLIA

1. Remova a seringa preenchida do refrigerador. **NÃO** pegue a seringa preenchida pelo êmbolo nem pela ponteira da agulha.
2. **NÃO** aqueça a seringa de nenhuma outra maneira, como em forno de micro-ondas ou em água quente. **NÃO** deixe a seringa exposta à luz direta.
3. **NÃO** agite excessivamente a seringa preenchida.
4. **NÃO** remova a ponteira da agulha da seringa preenchida até o momento da injeção.
5. Verifique o prazo de vencimento no rótulo da seringa preenchida. **NÃO** use o produto se a data tiver ultrapassado o último dia do mês impresso.
6. Verifique a aparência de PROLIA, que é de uma solução transparente, incolor à ligeiramente amarelada. A solução não deve ser injetada se estiver turva ou com a coloração diferente da descrita acima.
7. Escolha uma superfície confortável, bem iluminada e limpa, e coloque todo o equipamento ao alcance das mãos.
8. Lave as mãos cuidadosamente.

Onde aplicar a injeção?

Os melhores locais para aplicar a injeção são a parte superior das coxas e o abdômen.

A área externa dos braços também pode ser utilizada.



Descarte de seringas usadas

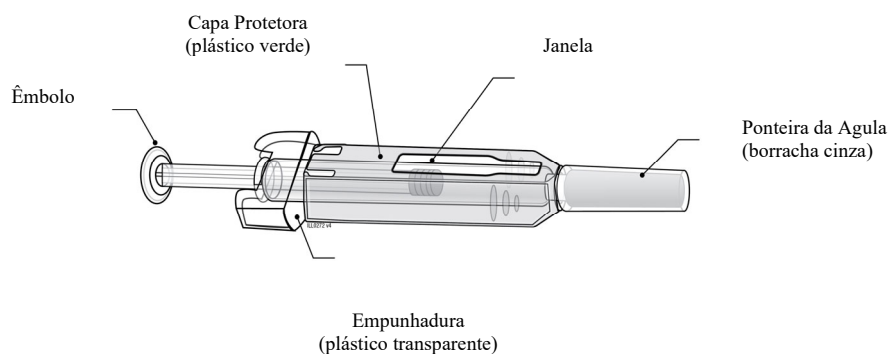
- **NÃO** ponha a ponteira da agulha de volta nas seringas usadas.
- Mantenha as seringas usadas fora do alcance e da vista das crianças.

A seringa usada deve ser descartada de acordo com as normas locais.

Instruções para injeção de PROLIA com a seringa preenchida equipada com proteção manual da agulha

IMPORTANTE: Para minimizar o risco de ferimentos acidentais com a agulha, a seringa preenchida descartável de PROLIA tem uma capa de segurança verde; ative a capa de segurança **depois** da aplicação da injeção.

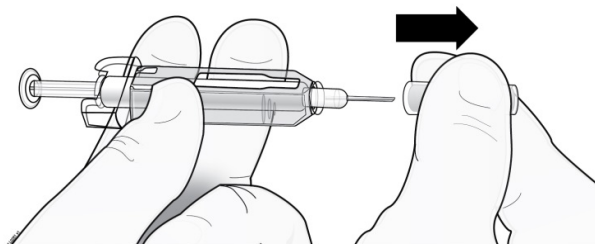
NÃO mova a capa de segurança verde para a frente, ao longo da agulha, antes de administrar a injeção; o dispositivo travará e impedirá a aplicação da injeção.



Ative a capa de segurança verde (mova-a ao longo da agulha) **depois** da administração da injeção.

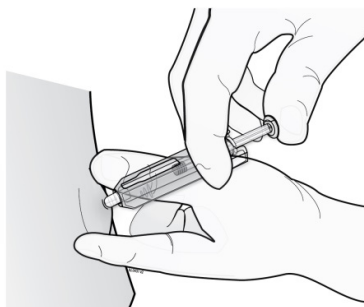
1º passo: remova a ponteira cinza da agulha.

Remova a ponteira da agulha. Você pode notar uma pequena bolha de ar na seringa preenchida. Você não precisa remover a bolha de ar antes da injeção. Injetar a solução com a bolha de ar não é prejudicial.



2º passo: aplique a injeção.

Insira a agulha e injete todo o líquido.

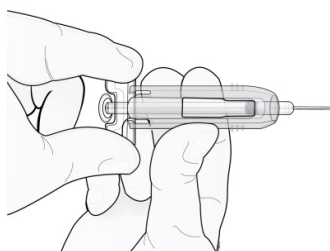


NÃO ponha a ponteira cinza de volta na agulha.

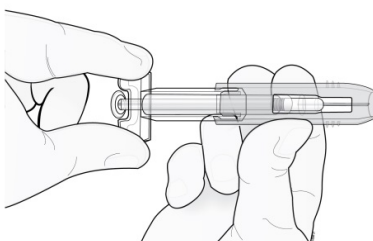
3º passo: mova imediatamente a capa de segurança verde ao longo da agulha.

Com a **ponta da agulha voltada para a direção oposta à sua**, segure a seringa preenchida pela empunhadura de plástico transparente com uma das mãos. Em seguida, com a outra mão, segure a capa de segurança verde pela base e mova-a suavemente em direção à agulha até que trave com firmeza e/ou que você ouça um “clique”. **NÃO** segure a capa de segurança verde com força – ela se moverá com facilidade se você a segurar e puxar suavemente.

Segure a empunhadura.



Mova suavemente a capa de segurança verde ao longo da agulha e trave-a com firmeza no lugar. Não segure a capa com muita força ao movê-la ao longo da agulha.



Imediatamente descarte a seringa e a ponteira cinza da agulha de acordo com as normas locais. NÃO ponha a ponteira cinza de volta na agulha usada.

Populações de risco

População pediátrica

Prolia não deve ser usado em crianças com idade < 18 anos devido a preocupações de segurança quanto à hipercalcemia grave e possível inibição do crescimento ósseo e à falta de erupção dentária (Vide **5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Idosos

Com base nos dados disponíveis sobre segurança e eficácia, concluiu-se que não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes idosos (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética**”).

Insuficiência renal

Com base nos dados disponíveis sobre segurança e eficácia, concluiu-se que não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética**”).

Os pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min) ou que se submetem à diálise correm maior risco de desenvolver hipocalcemia. A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante para esses pacientes.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de PROLIA em pacientes com insuficiência hepática não foram estudadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com PROLIA (observadas em mais de um em cada dez pacientes) são a dor musculoesquelética e a dor nas extremidades. Têm sido observados em pacientes tratados com PROLIA casos pouco frequentes de celulite, casos raros de hipocalcemia, hipersensibilidade, osteonecrose da mandíbula e de fraturas atípicas do fêmur (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**Descrição das reações adversas selecionadas**”).

Lista em tabela das reações adversas

Os dados na Tabela 3 descrevem as reações adversas de ensaios clínicos de Fase II e III em pacientes com osteoporose e com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal; e/ou de notificações espontâneas.

Utilizou-se a seguinte convenção para a classificação das reações adversas (vide tabela 3): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequências e classe de sistemas de órgãos.

Tabela 3. Reações adversas reportadas em pacientes com osteoporose e em pacientes com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de Frequência	Reações Adversas
Infecções e infestações	Comum Comum Incomum Incomum Incomum	Infecção do trato urinário Infecção das vias respiratórias superiores Diverticulite ¹ Celulite ¹ Infecção do ouvido
Doenças do sistema imune	Raro Raro	Hipersensibilidade ao medicamento ¹ Reação anafilática ¹
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raro	Hipocalcemia ¹
Doenças do sistema nervoso	Comum	Ciática
Doenças gastrointestinais	Comum Comum	Obstipação Desconforto abdominal
Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum Comum Comum Incomum Muito raro Desconhecido	Erupção cutânea Eczema Alopecia Erupções liquenóides medicamentosas Vasculite por hipersensibilidade Síndrome da reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito comum Muito comum Incomum Raro Raro Desconhecido	Dor nas extremidades Dor musculoesquelética ¹ Fraturas vertebrais múltiplas ^{1,2} Osteonecrose da mandíbula ¹ Fraturas atípicas do fêmur ¹ Osteonecrose do canal auditivo externo ²

¹ Vide “Descrição das reações adversas selecionadas”

² Vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”

Numa análise de dados agrupados de todos os estudos de fase II e III controlados com placebo, foi reportada doença *Influenza-like* com uma taxa de incidência estimada de 1,2% para denosumabe e 0,7% para o placebo. Apesar deste desequilíbrio ter sido identificado na análise de dados agrupados, não foi identificado através de uma análise estratificada.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

Em dois ensaios clínicos de fase III controlados com placebo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, aproximadamente 0,05% (2 em 4.050) dos pacientes tiveram diminuições dos valores séricos de cálcio (inferior a 1,88 mmol/l) após a administração de PROLIA. Não foram referidas diminuições dos valores séricos de cálcio (inferior a 1,88 mmol/l) em nenhum dos dois ensaios clínicos de fase III controlados com placebo em pacientes em ablação hormonal ou no ensaio clínico de fase III controlado com placebo em homens com osteoporose.

Na fase de pós-comercialização, têm sido reportados casos raros de hipocalcemia sintomática grave predominantemente em paciente recebendo PROLIA com um risco aumentado de hipocalcemia, com a maioria dos casos ocorrendo nas primeiras semanas de início da terapia, casos resultando em hospitalização, eventos de risco à vida, e casos fatais foram reportados, particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, em diálise ou em tratamento com outros medicamentos redutores de cálcio. Exemplos de manifestações clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluem prolongamento do intervalo QT, tetania, convulsões e estado mental alterado (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Sintomas de hipocalcemia em estudos clínicos com denosumabe incluem parestesias ou rigidez muscular, contração muscular súbita, espasmos ou câibras musculares.

Infecções cutâneas

Nos ensaios clínicos de fase III controlados com placebo, a incidência global de infecções cutâneas foi similar nos grupos do placebo e de PROLIA: nas mulheres na pós-menopausa com osteoporose (placebo [1,2%, 50 em 4.041] *versus* PROLIA [1,5%, 59 em 4.050]); em homens com osteoporose (placebo [0,8%, 1 em 120] *versus* PROLIA [0%, 0 em 120]); nos pacientes com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal (placebo [1,7%, 14 em 845] *versus* PROLIA [1,4%, 12 em 860]). Foram reportadas infecções cutâneas que conduziram a hospitalização em 0,1% (3 em 4.041) das mulheres na pós-menopausa com osteoporose recebendo placebo *versus* 0,4% (16 em 4.050) das mulheres recebendo PROLIA. Estes casos foram predominantemente de celulite. As infecções cutâneas referidas como reações adversas graves foram similares nos grupos do placebo (0,6%, 5 em 845) e de PROLIA (0,6%, 5 em 860) nos estudos com câncer de mama e de próstata.

Osteonecrose da mandíbula

A ONM tem sido notificada raramente, em 16 pacientes, em ensaios clínicos de osteoporose e em pacientes com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal incluindo um total de 23.148 pacientes (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Treze destes casos de ONM ocorreram em mulheres na pós-menopausa com osteoporose durante a fase III do ensaio clínico de extensão, após o tratamento com PROLIA até 10 anos. A incidência de ONM foi de 0,04% aos 3 anos, 0,06% aos 5 anos e 0,44% aos 10 anos de tratamento com PROLIA. O risco de ONM aumentou com a duração da exposição a PROLIA.

O risco de ONM também foi avaliado em um estudo de coorte retrospectivo entre 76.192 mulheres na pós-menopausa que iniciaram recentemente o tratamento com PROLIA. A incidência de ONM foi de 0,32% (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,26, 0,39) entre pacientes usando denosumabe por até 3 anos e 0,51% (IC 95%: 0,39, 0,65) entre pacientes usando denosumabe por até 5 anos de acompanhamento.

Fraturas atípicas do fêmur

No programa de ensaios clínicos de osteoporose, foram reportadas raramente fraturas atípicas do fêmur em pacientes tratados com PROLIA (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Diverticulite

Num ensaio clínico único de fase III controlado com placebo em pacientes com câncer de próstata recebendo TPA observou-se um desequilíbrio nos acontecimentos adversos relacionados com a diverticulite (1,2% denosumabe, 0% placebo). A incidência de diverticulite foi comparável nos dois grupos de tratamento em mulheres na pós-menopausa ou em homens com osteoporose e em mulheres recebendo terapia de inibição da aromatase para o câncer de mama não metastizado.

Reações de hipersensibilidade relacionadas com o medicamento

Na fase de pós-comercialização, casos raros de hipersensibilidade ao medicamento, incluindo erupção cutânea, urticária, edema da face, eritema e reações anafiláticas têm sido notificados em pacientes recebendo PROLIA.

Dor musculoesquelética

Dor musculoesquelética, incluindo casos graves, têm sido reportados em pacientes recebendo PROLIA na fase de pós-comercialização. Nos ensaios clínicos, a dor musculoesquelética foi muito frequente em ambos os grupos, denosumabe e placebo. Foi pouco frequente a dor musculoesquelética levar à descontinuação do tratamento em estudo.

Erupções liquenóides medicamentosas

Erupções liquenóides medicamentosas (por exemplo: reações do tipo líquen plano) foram relatadas em pacientes na fase pós-comercialização.

Fraturas vertebrais múltiplas (FVM) após descontinuação do tratamento com PROLIA

No programa de estudo clínico de osteoporose, FVM foram relatadas em pacientes após a descontinuação do tratamento com PROLIA, particularmente naqueles com um histórico de fratura vertebral.

Outras populações especiais

População pediátrica

Prolia não deve ser usado em pacientes pediátricos (idade < 18). Hipercalcemia grave foi relatada. Houve alguns casos de complicação por lesão renal aguda em estudo clínico.

No estudo de fase 3 de pacientes pediátricos com Osteogenesis Imperfecta (N = 153), foram observadas concentrações séricas máximas de denosumabe no dia 10 em todas as faixas etárias. Para as dosagens a cada 3 meses e a cada 6 meses, observou-se que as concentrações séricas médias de denosumabe foram maiores em crianças de 11 a 17 anos de idade, enquanto as crianças de 2 a 6 anos de idade apresentaram as concentrações médias mais baixas.

Insuficiência renal

Em estudos clínicos, os pacientes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise apresentaram um risco maior de desenvolverem hipocalcemia na ausência de suplementação com cálcio. Uma toma adequada de cálcio e de vitamina D é importante em pacientes com disfunção renal grave ou em diálise (“**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Na fase pós-comercialização, em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) ou em diálise, um aumento acentuado no hormônio paratireoideiano (PTH) sérico foi observado com o uso de denosumabe.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10 SUPERDOSE

Não há dados disponíveis de estudos clínicos sobre superdosagem de PROLIA.

No entanto, em estudos clínicos preliminares denosumabe foi administrado em doses maiores, de até 180 mg a cada 4 semanas (doses cumulativas de até 1.080 mg durante 6 meses), representando 18 vezes a posologia recomendada para o tratamento da osteoporose (60 mg a cada 6 meses).

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0244.0013

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Amgen Manufacturing Limited LLC
Juncos - Porto Rico

ou

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Dublin - Irlanda

0800 264 0800

SAC
sacbrasil@amgen.com



PRO_SOL_VPS_10-1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Pendente	Pendente	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS Bula do Profissional: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML
27/03/2024	0386797/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula do Profissional: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML
11/01/2024	0037027/24-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula do Profissional: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML

03/06/2022	4250796/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula do Profissional: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML
19/02/2021	0668901/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML
30/07/2020	2505399/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Paciente: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS Bula do Profissional: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML
21/01/2020	0205553/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/06/2019	2008498/19-6	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	23/12/2019	Bula do Profissional: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML
23/05/2019	0459717/19-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2019	0158763/19-3	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	25/03/2019	TODOS OS ITENS	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML