

Prolia

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Solução Injetável

60mg/1mL

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prolia®

denosumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

O produto é apresentado em 1 seringa preenchida (1,0 mL) que contém 60 mg de denosumabe.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO (A PARTIR DE 18 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 1,0 mL de **Prolia®** contém:

denosumabe..... 60 mg

excipientes.....q.s.p 1mL

Excipientes: ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol, polissorbato 20 e água para injeção.

II – 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose pós-menopáusia

A eficácia e a segurança do denosumabe no tratamento de osteoporose pós-menopáusia foram demonstradas no FREEDOM, um estudo multinacional randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com duração de 3 anos. O estudo demonstrou que o denosumabe foi eficaz, em comparação com placebo, na redução de novas fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril em mulheres na fase de pós-menopausa com osteoporose. Foram recrutadas 7.808 mulheres com 60 a 91 anos de idade, das quais 23,6% tinham principalmente fraturas vertebrais.

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. Receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1.000 mg) e vitamina D (pelo menos 400 UI). 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.

O denosumabe reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, em comparação com placebo. Os 3 *endpoints* 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

O denosumabe reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais (*endpoint* primário), em 68% (relação de risco de 0,32; $p < 0,0001$), em 3 anos. As taxas dessas fraturas foram de 7,2% no grupo de placebo e 2,3% no de **Prolia®** (redução de risco absoluto não ajustada de 4,8%). Também se observaram as reduções obtidas em 1 ano (redução de risco relativo de 61%; redução de risco absoluto não ajustada de 1,4%) e em 2 anos (redução de risco relativo de 71%; redução de risco absoluto não ajustada de 3,5%) (para todos, $p < 0,0001$).

O denosumabe 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 denosumabe 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, o *turnover* ósseo 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 denosumabe reduziu a incidência de novas fraturas vertebrais (64%) e não vertebrais (16%).

Efeito sobre todas as fraturas clínicas

O denosumabe reduziu significativamente o risco de fraturas não vertebrais (*endpoint* secundário), em 20% (razão de risco de 0,80; $p=0,0106$), em 3 anos. As taxas dessas fraturas foram de 8,0% no grupo de placebo e 6,5% no de denosumabe (redução do risco absoluto não ajustada de 1,5%).

Este medicamento também diminuiu o risco de fraturas clínicas (redução de risco relativo de 30%, redução do risco absoluto não ajustada de 2,9%), fraturas não vertebrais graves (redução de risco relativo de 20%, redução do risco absoluto não ajustada de 1,2%) e fraturas osteoporóticas graves (redução de risco relativo de 35%, redução do risco absoluto não ajustada de 2,7%) em 3 anos.

Em mulheres com pontuação T basal de DMO do colo do fêmur $\leq -2,5$, o denosumabe reduziu a incidência de fraturas não vertebrais (redução de risco relativo de 35%, redução do risco absoluto não ajustada de 4,1%, $p<0,001$) em 3 anos. Tais reduções ocorreram independentemente de ter sido observada à entrada no estudo a probabilidade de ocorrência de fratura osteoporótica grave em 10 anos, de acordo com o FRAX®.

Efeito sobre as fraturas de quadril

O denosumabe reduziu significativamente o risco de fraturas de quadril (*endpoint* secundário), em 40% (razão de risco de 0,60; $p=0,0362$), em 3 anos. As taxas dessas fraturas foram de 1,2% no grupo de placebo e de 0,7% no de denosumabe (redução do risco absoluto não ajustada de 0,5%). 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 o denosumabe (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, o denosumabe reduziu a incidência de fraturas de quadril (62%).

Efeito sobre a densidade mineral óssea (DMO)

O denosumabe aumentou significativamente a DMO, em relação ao tratamento com placebo, em todos os locais clínicos medidos após 1, 2 e 3 anos. O aumento em 3 anos foi de 9,2% na coluna lombar, 6,0% no quadril, 4,8% no colo do fêmur, 7,9% no trocanter no quadril, 3,5% no terço distal do rádio e 4,1% no corpo inteiro. Na DMO da coluna lombar, do quadril e do trocanter do quadril, a alteração foi observada no período de 1 mês após a dose inicial. O denosumabe 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 *turnover* ósseo.

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.

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).

Engelke K, Libanati C, Liu Y, Wang H, Austin M, Fuerst T, et al. *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 do *turnover* ósseo 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, Lillstol 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-Menopáusicas

Um total de 4.550 pacientes que concluíram o estudo FREEDOM (N = 7.808) foi recrutado para um estudo de extensão multinacional, multicêntrico, aberto e de braço único, com 7 anos de duração, conduzido para avaliar a segurança e a eficácia em longo prazo de Prolia®. Todos os pacientes no estudo de extensão receberam denosumabe a cada 6 meses em dose única de 60 mg por via subcutânea, bem como suplemento diário de cálcio (pelo menos 1 g) e vitamina D (pelo menos 400 UI).

Com base nos dados obtidos nos primeiros dois anos do estudo de extensão referentes aos pacientes que receberam denosumabe no estudo FREEDOM e continuaram em tratamento (anos 4 e 5 de tratamento com denosumabe), a taxa geral de incidência de eventos adversos e de eventos adversos sérios relatados foi semelhante à observada nos primeiros três anos do estudo FREEDOM.

Para os pacientes que passaram a receber denosumabe após placebo no estudo FREEDOM, a taxa geral de incidência de eventos adversos e de eventos adversos sérios relatados também foi semelhante à observada nos primeiros três anos do estudo FREEDOM. Foram observados dois casos de osteonecrose de mandíbula, ambos solucionados.

O tratamento com denosumabe manteve baixa incidência de novas fraturas vertebrais e não vertebrais nos anos 4 e 5 (2,8% dos pacientes apresentaram pelo menos uma nova fratura vertebral até o mês 24; 2,5% dos pacientes apresentaram fratura não vertebral).

O tratamento com denosumabe continuou a aumentar a DMO na coluna lombar (3,3%), quadril total (1,3%), colo femoral (1,2%) e trocânter (1,8%) nos anos 4 e 5. O aumento percentual na DMO em relação ao período inicial do estudo original FREEDOM (ou seja, após 5 anos de tratamento), no grupo em longo prazo, foi de 13,8% na coluna lombar, 7,0% no quadril total, 6,2% no colo femoral e 9,7% no trocânter.

Dados clínicos comparativos com os de alendronato em mulheres pós-menopáusicas 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 *turnover* ósseo (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, Lillstol 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 do denosumabe no tratamento da perda óssea associada com privação androgênica foram avaliadas em um estudo multinacional randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com duração de 3 anos, em 1.468 homens com câncer de próstata não metastático e idade de 48-97 anos. Os homens com menos de 70 anos também tinham pontuação T de DMO da coluna lombar, do quadril ou do colo do fêmur $< -1,0$ ou histórico de 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).

Observaram-se aumentos significativos da DMO de coluna lombar, quadril e colo do fêmur e trocânter do quadril no período de 1 mês após a dose inicial. O denosumabe aumentou a DMO da coluna lombar em 7,9%, do quadril em 5,7%, do colo do fêmur em 4,9%, do trocânter do quadril em 6,9%, do terço distal do rádio em 6,9% e do corpo inteiro em 4,7%, no período de 3 anos, em relação a placebo ($p < 0,0001$).

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 *turnover* ósseo, duração da privação androgênica e presença de fratura vertebral.

O denosumabe reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais, em 62% (razão de risco de 0,38; $p < 0,0063$), em 3 anos. Também foram observadas as reduções obtidas em 1 ano (redução do risco relativo de 85%; redução do risco absoluto de 1,6%) e 2 anos (redução do risco relativo de 69%; redução do risco absoluto de 2,2%) (para 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 do denosumabe 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 basais 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.

O denosumabe 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, 3,6% no colo do fêmur, 5,9% no trocânter do quadril, 6,1% no terço distal do rádio e 4,2% no corpo inteiro. 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 nonmetastatic 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.

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 (p. ex. fosfatase alcalina específica dos ossos [BSAP] e propéptido N-terminal sérico do colágeno de tipo 1 [P1NP]), iniciadas 1 mês após a primeira dose do denosumabe.

De modo geral, os marcadores de *turnover* ósseo (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. 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.

Etnia

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**Advertências**

A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para todos os pacientes sob tratamento com **Prolia®**.

A hipocalcemia tem de ser corrigida pela ingestão adequada de cálcio e vitamina D antes do início do tratamento. Recomenda-se durante o tratamento, especialmente nas primeiras semanas do início da terapia, o monitoramento clínico dos níveis de cálcio no caso de pacientes com predisposição à hipocalcemia (ver o item Reações Adversas).

Num ensaio clínico com mais de 7.800 mulheres em pós-menopausa com osteoporose, infecções graves que levaram à hospitalização foram relatadas com maior frequência no grupo **Prolia®** do que no grupo placebo (ver o item Reações Adversas). Infecções cutâneas graves assim como infecções abdominais, do trato urinário e ouvido foram mais frequentes em pacientes tratados com **Prolia®**. Endocardite também foi relatada mais frequentemente no grupo de pacientes tratados com **Prolia®** (não houve ocorrência em pacientes recebendo placebo enquanto houve relatos em 3 pacientes recebendo **Prolia®**). A incidência de infecções oportunistas foi balanceada entre os grupos placebo e **Prolia®** e a incidência geral de infecções foi similar entre os grupos de tratamento. Os pacientes devem ser aconselhados a buscar assistência médica imediatamente se desenvolverem sinais ou sintomas de celulite.

Casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer em estágio avançado recebendo 120 mg de denosumabe a cada 4 semanas. Os relatos de ONM em pacientes com osteoporose que tomavam 60 mg desse fármaco a cada 6 meses (ver o item Reações Adversas) foram raros.

Higiene oral precária e procedimentos odontológicos invasivos (por exemplo, extração de dente) foram fatores de risco para ONM em pacientes recebendo **Prolia®** em ensaios clínicos.

É importante avaliar os pacientes com fatores de risco para ONM antes de iniciar o tratamento. Se os fatores de risco forem identificados, é recomendado um exame dentário preventivo apropriado com dentista antes do tratamento com **Prolia®**. Boas práticas de higiene oral devem ser mantidas durante o tratamento com **Prolia®**.

Evitar procedimentos dentários invasivos durante o tratamento com **Prolia®**. Para pacientes nos quais procedimentos dentários invasivos não podem ser evitados, o julgamento clínico do médico deverá orientar o plano de gestão de cada doente, com base na avaliação individual risco / benefício.

Os pacientes que são suspeitos de ter ou quem desenvolver ONM durante o uso de **Prolia®** devem receber cuidados de um dentista ou um cirurgião dentista. Em doentes que desenvolveram ONM durante o tratamento com **Prolia®**, uma interrupção temporária do tratamento deve ser considerada com base na avaliação individual do risco / benefício até que a condição seja resolvida.

Foram relatadas fraturas femorais atípicas em pacientes recebendo **Prolia®**. Fraturas femorais atípicas podem ocorrer com mínimo ou nenhum trauma nas regiões subtrocanterianas ou diafisárias do fêmur e podem ser bilaterais. Achados radiológicos específicos caracterizam esses eventos. Também foram relatadas fraturas femorais atípicas em pacientes com certas condições de comorbidade (por exemplo, deficiência de vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatase) e com o uso de alguns medicamentos (por exemplo bisfosfonatos, glicocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Esses eventos também ocorreram sem terapia antirreabsortiva. Durante o tratamento com **Prolia®** os pacientes devem ser orientados a relatar o aparecimento de novas dores ou dores incomuns localizadas na coxa, quadril ou virilha. Os pacientes que apresentarem esses sintomas devem ser avaliados para uma fratura femoral incompleta e o fêmur contralateral também deve ser avaliado.

Supressão de remodelação óssea

Em ensaios clínicos em mulheres com osteoporose pós-menopausa, o tratamento com **Prolia®** resultou em significativa supressão de remodelação óssea, como evidenciado pelos marcadores de remodelação óssea e histomorfometria óssea e estudos clínicos. O significado destes resultados e o efeito do tratamento a longo prazo com **Prolia®** são desconhecidos. As consequências a longo prazo do grau de supressão de remodelação óssea observado com **Prolia®** pode contribuir para resultados adversos, como osteonecrose da mandíbula, fraturas atípicas e consolidação da fratura atrasada. Os pacientes devem ser monitorados para estas consequências.

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 há dados disponíveis adequados em mulheres grávidas. O uso de **Prolia®** não é recomendado para mulheres grávidas.

O denosumabe não mostrou indícios de comprometimento da fertilidade entre macacos *cynomolgus* após exposições de ASC até 100 vezes mais altas do que a exposição humana (60 mg a cada 6 meses).

Em um estudo conduzido com macacos *cynomolgus*, que receberam denosumabe durante o período equivalente ao primeiro trimestre, em exposições de ASC até 99 vezes mais altas que a dose humana (60 mg a cada 6 meses), não houve evidências de danos maternos ou ao feto. Neste estudo, os linfonodos do feto não foram examinados.

Em um outro estudo conduzido com macacos *cynomolgus*, que receberam denosumabe ao longo de todo período gestacional, em exposições de ASC 119 vezes mais altas que a dose humana (60 mg a cada 6 meses), foi observado maior número de natimortos e mortalidade pós-natal; crescimento ósseo anormal resultando em menor resistência óssea; hematopoiese reduzida e dentição mal alinhada; ausência de linfonodos periféricos; e menor crescimento neonatal. Não houve evidências de danos maternos anteriormente ao parto. Efeitos adversos maternos foram infrequentes durante o parto. O desenvolvimento das glândulas mamárias maternas foi normal.

Estudos com camundongos geneticamente modificados (*knockout*) indicam que a ausência de RANKL pode interferir na maturação das glândulas mamárias maternas, levando ao comprometimento da lactação pós-parto.

Lactação

Não se sabe se o denosumabe é excretado no leite humano. Como este medicamento tem o potencial de causar reações adversas em lactentes, é necessário tomar uma decisão sobre a descontinuação do aleitamento ou do medicamento.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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 (ver o item Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

O produto deve ser armazenado em temperatura de + 2°C a + 8°C, protegido da luz. Não o congele.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. A seringa deve ser mantida em sua embalagem original até o momento de uso do produto.

Não agite o produto.

Número do 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

Modo de usar

As pessoas sensíveis ao látex não devem manusear a proteção da agulha da seringa preenchida descartável, que contém borracha natural seca (um derivado do látex).

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 (ver o item Cuidados de armazenamento do medicamento).

Não agite.

Para evitar desconforto no local da injeção, deixe a seringa preenchida atingir a temperatura ambiente (até 25°C) antes da aplicação e administre-a lentamente. Injete todo o conteúdo da seringa preenchida. Descarte qualquer produto medicinal 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

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.

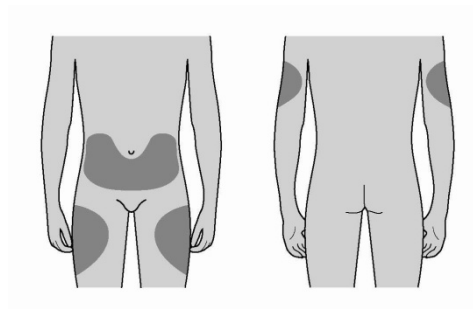
O que fazer antes de aplicar uma injeção subcutânea de Prolia®

1. Remova a seringa preenchida do refrigerador. **NÃO** pegue a seringa preenchida pelo êmbolo nem pela ponteira da agulha.
2. A seringa preenchida pode ser deixada fora do refrigerador até atingir a temperatura ambiente. Isso tornará a injeção menos incômoda.
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.



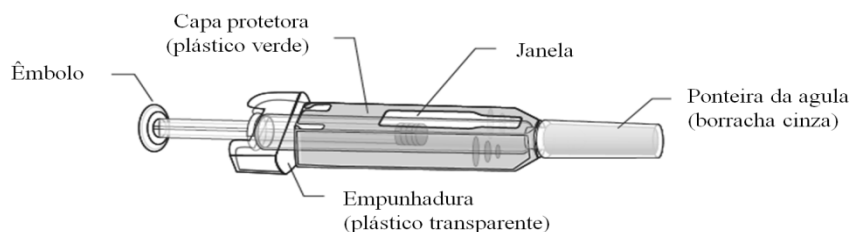
Descarte de seringas usadas

- **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.

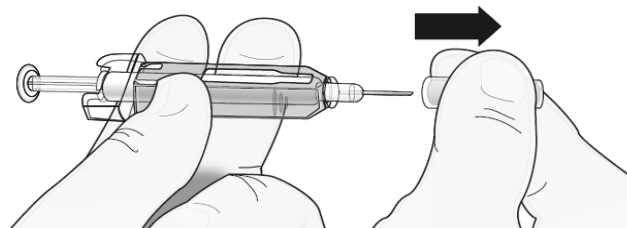


Ative a capa de segurança verde (mova-a ao longo da agulha) **depois** da administração da injeção.

A ponteira cinza da agulha da seringa preenchida descartável contém borracha natural seca (um derivado do látex). As pessoas sensíveis ao látex não devem manusear a ponteira.

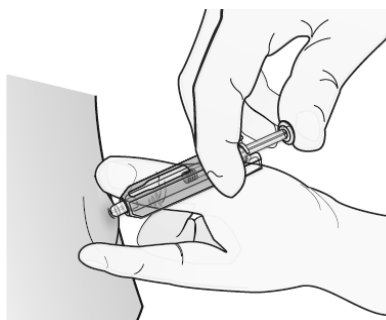
1º passo: remova a ponteira cinza da agulha.

Remova a ponteira da agulha.



2º passo: aplique a injeção.

Insira a agulha e injete todo o líquido.

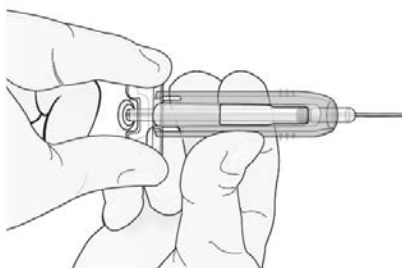


NÃO ponha a ponteira cinza de volta na agulha.

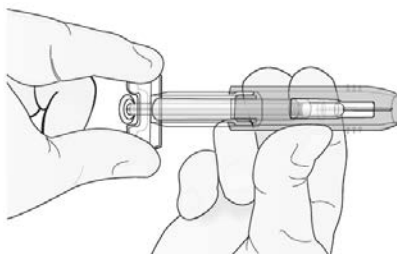
3º passo: mova imediatamente a capa de segurança verde ao longo da agulha.

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.

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.

Populações de risco**Crianças**

Não se recomenda o uso de **Prolia®** em pacientes pediátricos porque a segurança e a eficácia deste medicamento nesse grupo de pacientes não foram estabelecidas. Em estudos com animais, a inibição do ligante RANK/RANK (RANKL) com uma combinação de osteoprotegerina ligada a Fc (OPG-Fc) foi associada à inibição do crescimento ósseo e à falta de erupção dentária. Portanto, o tratamento com o denosumabe pode comprometer o crescimento ósseo de crianças com placas de crescimento abertas e inibir a erupção da dentição.

Idosos

Com base nos dados disponíveis sobre segurança e eficácia, concluiu-se que não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes idosos (ver, em Características Farmacológicas, o item 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 (ver, em Características Farmacológicas, o item Farmacocinética).

Os pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) ou que se submetem a 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

As reações adversas estão listadas a seguir por classe de sistema orgânico do dicionário MedDRA e por frequência. As categorias de frequência, que se baseiam nas taxas de eventos em um ano, são:

Muito comuns	> 1 em 10
Comuns	> 1 em 100 e < 1 em 10
Incomuns	> 1 em 1.000 e < 1 em 100
Raras	> 1 em 10.000 e < 1 em 1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reações muito comuns (>1/10): artralgia², dor nas costas

Reações comuns (>1/100 e <1/10): catarata², dor nas extremidades, cistite, infecção do trato respiratório superior, pneumonia, faringite, herpes zoster, anemia, angina de peito, fibrilação atrial, hipercolesterolemia, *rash*, prurido, dor músculo-esquelética, dor óssea, mialgia, osteoartrite espinal, dor abdominal superior, flatulência, refluxo gastroesofágico, edema periférico, astenia, dor ciática, vertigem, insônia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): celulite¹, eczema³.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): osteonecrose da mandíbula, hipocalcemia¹.

Reações muito raras (<1/10.000): fratura femoral atípica^{1,4}.

¹ Ver o item Advertências e Precauções.

² Nos homens com câncer de próstata sob terapia de privação androgênica.

³ Inclui dermatite, dermatite alérgica, dermatite atópica e dermatite de contato.

⁴ No programa de estudos clínicos de osteoporose foram relatadas fraturas femorais atípicas em pacientes tratados com **Prolia®**.

Infecções graves

Em um estudo clínico com 7.808 mulheres na pós-menopausa com osteoporose (ver o item Características Farmacológicas) a incidência de infecções resultantes em morte foi de 0,2% em ambos os grupos (placebo e tratados com **Prolia®**). Entretanto, a incidência de infecções graves não fatais foi de 3,3% no grupo placebo e 4,0% nos grupos **Prolia®**. Foram relatados internações por infecções graves no abdômen (0,7% placebo vs 0,9% **Prolia®**), do trato urinário (0,5% placebo vs 0,7% **Prolia®**) e ouvido (0,0% placebo vs 0,1% **Prolia®**). Endocardite não foi relatada em pacientes com placebo e houve relato em três pacientes que receberam **Prolia®**.

As infecções de pele, incluindo erisipela e celulite, levando à hospitalização foram relatadas com maior frequência em pacientes tratados com **Prolia®** (0,1% placebo vs 0,4% **Prolia®**). A incidência de infecções oportunistas foi similar a reportada com placebo.

Pancreatite

A pancreatite foi relatada em 4 pacientes (0,1%) no grupo placebo e 8 pacientes (0,2%) no grupo **Prolia®**. Desses relatos, 1 paciente do grupo placebo e todos os 8 pacientes do grupo **Prolia®** tiveram eventos graves, incluindo um óbito no grupo **Prolia®**. Vários pacientes tinham antecedentes de pancreatite. O tempo de administração do produto até a ocorrência do evento foi variável.

Novas doenças malignas

A incidência global de novas doenças malignas foi de 4,3% no grupo placebo e 4,8% no grupo **Prolia®**. Novos tumores malignos relacionados com a mama (0,7% placebo vs. 0,9% **Prolia®**), sistema reprodutor (0,2% placebo vs. 0,5% **Prolia®**), e do sistema gastrointestinal (0,6% placebo vs. 0,9% **Prolia®**) foram relatados. A relação causal com a exposição à droga ainda não foi estabelecida.

Imunogenicidade

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano. Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, apresenta potencial teórico de imunogenicidade. Mais de 13.000 pacientes foram selecionados para receber anticorpos de ligação, usando-se um imunoensaio

de comparabilidade de eletroquimioluminescência. Menos de 1% dos pacientes tratados com o denosumabe por até 5 anos apresentaram resultados positivos (incluindo anticorpos preexistentes, transitórios e em desenvolvimento). Naqueles que tiveram resultados positivos para anticorpos de ligação também se avaliaram os anticorpos neutralizantes, usando-se um ensaio biológico quimioluminescente in vitro com análise de células. Nenhum dos pacientes apresentou resultado positivo. Nenhum indício de alteração do perfil farmacocinético, do perfil de toxicidade ou da resposta clínica foi associado com o desenvolvimento de anticorpos de ligação.

Dados Pós-Comercialização

Reações de Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo *rash*, urticária, edema facial, eritema e reações anafiláticas, foram relatados em pacientes recebendo Prolia®.

Hipocalcemia grave

Foi relatada hipocalcemia sintomática grave em pacientes recebendo Prolia® que se encontravam sob risco aumentado de hipocalcemia.

Dor Musculoesquelética

Foi relatada dor musculoesquelética, incluindo casos graves, em pacientes recebendo Prolia®.

Hiperparatireoidismo

Hormônio da paratireóide (PTH): elevação acentuada do PTH tem sido observada em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL / min) ou em diálise.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0288

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por Amgen Manufacturing Limited.

State Road 31, Km 24,6 - P.O. Box 4060 - Juncos - 00777-4060, Porto Rico, Estados Unidos.

Registrado e importado por GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Prolia_inj_CCDS13_IPI10_L0532



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
10/05/2013	0370859/13-4	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2013	0370859/13-4	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	60MG SOL INJ CT SER PREENC VD INCL X 1ML
25/10/2013	0899073/13-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2013	0899073/13-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2013	Quais os males que este medicamento pode me causar? Reações Adversas	VP e VPS	60MG SOL INJ CT SER PREENC VD INCL X 1ML
13/10/2014	0917924/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2014	0917924/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2014	. Apresentação . Resultados de Eficácia . Advertências e Precauções/O que devo saber antes de usar este medicamento? . Cuidados de Armazenamento do Medicamento/Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . O que devo fazer quando eu esquecer de usar este medicamento? . Dizeres Legais.	VP e VPS	60MG SOL INJ CT SER PREENC VD INCL X 1ML
19/12/2014	1140808/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	1140808/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	VP: . Quais os males este medicamento pode causar? VPS: . Advertências e Precauções . Reações adversas	VP e VPS	60MG SOL INJ CT SER PREENC VD INCL X 1ML
13/04/2015	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2015	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2015	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP e VPS	60MG SOL INJ CT SER PREENC VD INCL X 1ML