

**Modelo de texto de bula – profissional de saúde**  
**Prolia®**



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).

**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, 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.

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis  
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.  
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,  $p < 0,0001$ ).

## Modelo de texto de bula – profissional de saúde Prolia®

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.

Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al  
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.

Two-year treatment with denosumab in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density.

Lewiecki EM, McClung MR, Cohen SB, et al.  
J Bone Miner Res. 2007;22:1832-1841.

Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density.

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al.  
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.

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

## Modelo de texto de bula – profissional de saúde Prolia®

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.  
N Engl J Med, 2009, 361, 756-765.

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

### Estudo de Extensão Aberto no Tratamento de Osteoporose Pós-Menopáusia

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,  $p < 0,05$ ).

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

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.

Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al.  
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;  $p = 0,0063$ ).

Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer.

Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al  
N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):745-55.

## Modelo de texto de bula – profissional de saúde Prolia®

### 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.

Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer.

Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, et al.

J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30):4875-82.

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.

Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Fan M, Kim D.

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 propetideo 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.

##### 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 indicio de alteração do perfil farmacocinético, do perfil de toxicidade ou da resposta clínica foi associado com o desenvolvimento de anticorpos de ligação.

##### 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.

## Modelo de texto de bula – profissional de saúde Prolia®

### 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 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. Infecções cutâneas graves (0,1 % placebo vs 0,4 % **Prolia**®) assim como infecções abdominais (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**®) 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.

Foram relatadas fraturas femorais atípicas em pacientes recebendo **Prolia**®. Fraturas femorais atípicas podem ocorrer com mínimo ou nenhum trauma nas regiões subtrocantérianas 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

## Modelo de texto de bula – profissional de saúde

### Prolia®

exemplo, deficiência de vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatasia) e com o uso de alguns medicamentos (por exemplo bisfosfonatos, glicocorticóides, inibidores da bomba de prótons). Esses eventos também ocorreram sem terapia anti-reabsortiva. 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.

### 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 maquinaria pesada 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 na 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 (vide item Cuidados de armazenamento do medicamento).

Não agite.

## Modelo de texto de bula – profissional de saúde Prolia®

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.

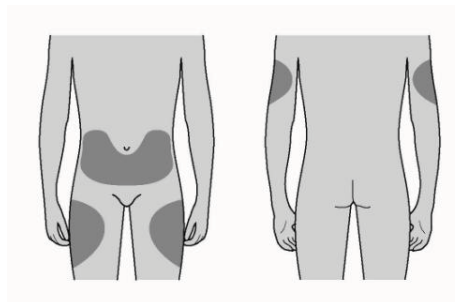
### O que fazer antes de aplicar uma injeção subcutânea de Prolia®

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.

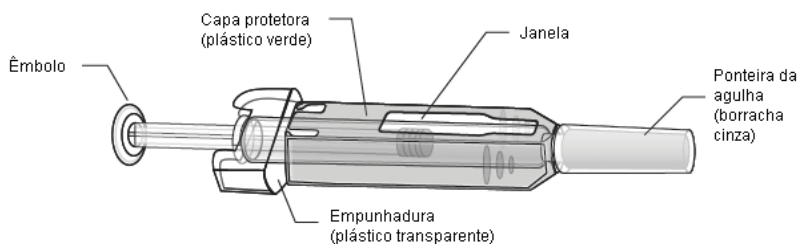
A seringa usada deve ser descartada de acordo com as normas locais.

### 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.

**Modelo de texto de bula – profissional de saúde**  
**Prolia®**



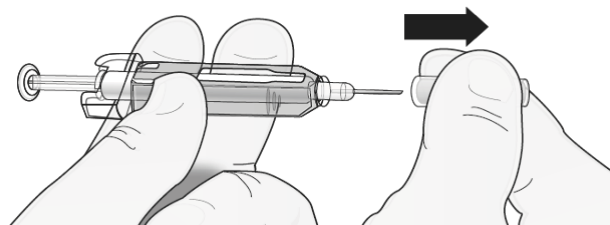
Ative a capa de segurança verde (mova-a ao longo da agulha) **depois** da administração da injeção.

**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.

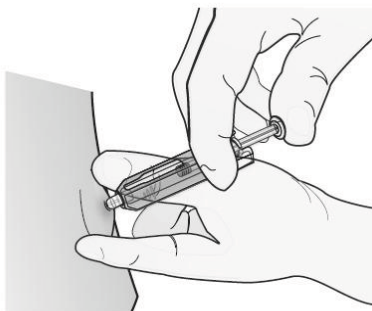
---

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.

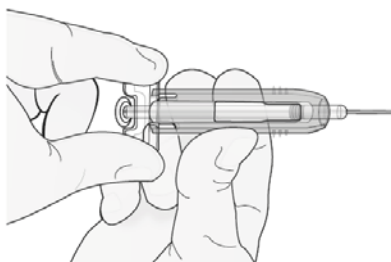
3º passo: mova imediatamente a capa de segurança verde ao longo da agulha.

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.

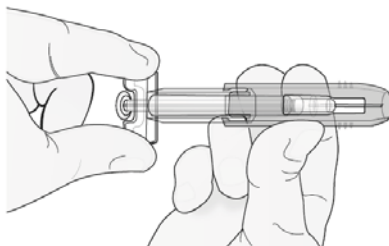


## Modelo de texto de bula – profissional de saúde Prolia®

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 comuns (>1/100 e <1/10):** catarata<sup>2</sup>, dor nas extremidades.

**Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):** celulite, eczema<sup>3</sup>.

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

**Reações muito raras (<1/10.000):** fratura femoral atípica<sup>1,4</sup>.

## Modelo de texto de bula – profissional de saúde Prolia®

<sup>1</sup> Ver o item Advertências e Precauções.

<sup>2</sup> Nos homens com câncer de próstata sob terapia de privação androgênica.

<sup>3</sup> Inclui dermatite, dermatite alérgica, dermatite atópica e dermatite de contato.

<sup>4</sup> No programa de estudos clínicos de osteoporose foram relatadas fraturas femorais atípicas em pacientes tratados com Prolia®.

### 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®.

**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](http://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 Nº 18875

Fabricado por Amgen Manufacturing Limited.

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

Registrado e importado por **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Prolia\_inj\_CCDS12\_IPI08\_L0051

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/10/2013





---

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).

**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 1,0 mL

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

## II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**Prolia®** é indicado para tratar:

- 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 tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal. Nos pacientes com câncer de próstata, **Prolia®** reduz a incidência de fraturas vertebrais.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**Prolia®** contém denosumabe, uma proteína (chamada de anticorpo monoclonal) que interfere na ação de outra proteína a fim de tratar a perda óssea e a osteoporose.

O osso é um tecido vivo que se renova durante todo o tempo. O estrogênio é um hormônio que ajuda a manter os ossos saudáveis. Após a menopausa, os níveis de estrogênio caem, o que costuma tornar os ossos mais finos e frágeis. Isso pode às vezes levar a uma condição chamada de osteoporose. Muitas mulheres com osteoporose não apresentam sintomas, mas correm o risco de sofrer fraturas ósseas, especialmente na coluna, no quadril e nos punhos.

Cirurgias ou tratamentos medicamentosos de pacientes com câncer de próstata ou de mama que interrompem a produção de estrogênio ou de testosterona também podem levar à perda óssea. O osso se torna mais fraco e se quebra mais facilmente.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado caso você tenha hipocalcemia (baixa quantidade de cálcio no sangue).

**Modelo de texto de bula – paciente**  
**Prolia®**

Este medicamento não deve ser utilizado caso você apresente hipersensibilidade clinicamente significativa à denosumabe ou qualquer componente de **Prolia®**.

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

Converse com seu médico sobre a importância do consumo adequado de cálcio e de vitamina D durante o tratamento com **Prolia®**.

A hipocalcemia (baixa quantidade de cálcio no sangue) precisa ser corrigida pela ingestão adequada de cálcio e de vitamina D antes do início do tratamento. O médico deve acompanhar os níveis de cálcio caso você tenha predisposição à hipocalcemia (ver o item Quais os Males Que Este Medicamento Pode me Causar?).

Num estudo clínico conduzido com mais de 7.800 mulheres em pós-menopausa com osteoporose, infecções graves que levaram à necessidade de internação foram relatadas com uma frequência maior no grupo de **Prolia®** do que no grupo de placebo. Infecções graves na pele (0,1 % placebo vs 0,4 % **Prolia®**) assim como infecções na região do 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®**) foram mais frequentes em pacientes tratados com **Prolia®**. A inflamação de algumas regiões no coração (endocardite) também foi relatada mais frequentemente no grupo de pacientes tratados com **Prolia®** (não houve ocorrência em pacientes recebendo placebo mas houve relatos em 3 pacientes recebendo **Prolia®**). A incidência de infecções que se aproveitam da queda da imunidade (oportunistas) foi semelhante entre os grupos placebo e **Prolia®** e a incidência do total de infecções foi semelhante entre os grupos de tratamento.

Informe seu médico imediatamente caso você apresente dor, calor, vermelhidão e inchaço no local (infecção profunda ou superficial da pele).

Informe seu médico caso você tenha alergia ao látex (a proteção da agulha da seringa preenchida contém um derivado do látex).

Houve relatos de casos de osteonecrose da mandíbula (ONM), doença que atinge os vasos sanguíneos do osso, predominantemente em pacientes com câncer em estágio avançado que recebiam 120 mg de **Prolia®** a cada 4 semanas. Também houve relatos, embora raros, de ONM em pacientes com osteoporose que tomavam 60 mg de **Prolia®** a cada 6 meses (ver o item Quais os Males Que Este Medicamento Pode me Causar?).

Foram relatadas fraturas atípicas no fêmur (osso localizado na coxa) em pacientes recebendo **Prolia®**. Essas fraturas podem ocorrer com mínimo ou nenhum trauma em algumas regiões do fêmur chamadas de subtrocantéricas ou diafisárias e podem ser bilaterais (em cada fêmur, nas duas coxas). Exames de RX da coxa caracterizam este evento. Também foram relatadas fraturas atípicas no fêmur em pacientes com certas doenças (por exemplo, deficiência de vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatase) e com o uso de alguns medicamentos (por exemplo bisfosfonatos, glicocorticóides, inibidores da bomba de prótons). Esses eventos também ocorreram sem terapia anti-reabsortiva. Informe ao seu médico se durante o tratamento com **Prolia®** você sentir dores novas ou incomuns na coxa, quadril ou virilha.

#### **Uso em crianças, idosos e outros grupos de risco**

##### **Crianças**

Não se recomenda o uso de **Prolia®** para pacientes pediátricos porque a segurança e a eficácia deste medicamento não foram estabelecidas para esse grupo de pacientes.

##### **Idosos**

Com base nos dados disponíveis de segurança e eficácia, concluiu-se que não é necessário nenhum ajuste de dose em idosos.

##### **Insuficiência renal**

Com base nos dados disponíveis de segurança e eficácia, concluiu-se que não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

## **Modelo de texto de bula – paciente**

### **Prolia®**

Os pacientes com insuficiência renal grave ou que se submetem a diálise correm maior risco de desenvolver hipocalcemia. A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante nesses casos.

### **Insuficiência hepática**

A segurança e a eficácia de **Prolia®** para os pacientes com insuficiência hepática não foram estudadas.

### **Gravidez**

Não há dados disponíveis sobre o efeito deste medicamento na gravidez, portanto não se recomenda o uso de **Prolia®** para mulheres grávidas.

### **Lactação**

Não se sabe se o denosumabe é excretado no leite humano. Como este medicamento tem o potencial de causar reações adversas em bebês que são amamentados, o médico deve avaliar a interrupção do aleitamento ou do uso de **Prolia®**.

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas**

Não houve estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas pesadas em pacientes sob tratamento com denosumabe.

### **Interações medicamentosas**

**Prolia®** não afeta a farmacocinética do medicamento midazolam, que é metabolizado por uma enzima chamada de citocromo P450 3A4 (CYP3A4) o que indica que **Prolia®** não deve afetar a farmacocinética de medicamentos metabolizados por essa enzima. Sendo assim não deve existir interferência de **Prolia®** no funcionamento de outro medicamento e vice-versa.

**Informe seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

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

### **Cuidados de conservação**

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

A seringa deve ser mantida em sua embalagem original até o momento de uso do produto.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o na 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Modo de usar**

**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

## **Modelo de texto de bula – paciente**

### **Prolia®**

acima (vide item ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?).

Não agite.

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

Seu médico prescreveu uma seringa preenchida de **Prolia®** para injeção no tecido existente logo abaixo da pele (tecido subcutâneo). Você tem de injetar todo o conteúdo (1 mL) da seringa preenchida de **Prolia®**, e a injeção deve ser aplicada uma vez a cada 6 meses, conforme as instruções do médico ou do profissional de saúde.

### **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.

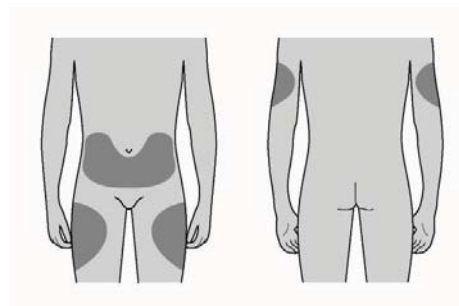
### **O que fazer antes de aplicar uma injeção subcutânea de Prolia®**

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 (nem no forno de micro-ondas nem 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 validade no rótulo da seringa preenchida. **NÃO** use o produto se a data já tiver ultrapassado o último dia do mês impresso.
6. Verifique a aparência de **Prolia®**, que deve ser 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.

**Modelo de texto de bula – paciente**  
**Prolia®**

**Onde você deve aplicar a injeção?**

Os melhores locais para injeção são a parte superior das coxas e o abdômen. A área externa dos braços também pode ser utilizada.



**Descarte de seringas usadas**

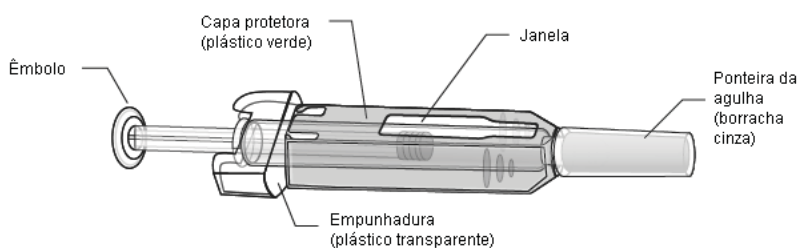
- **NÃO** coloque a ponteira da agulha de volta nas seringas usadas.
- Mantenha as seringas usadas fora do alcance e da vista das crianças.

A seringa usada deve ser descartada de acordo com as normas locais. Pergunte ao farmacêutico como descartar medicamentos que já não são necessários. Essas medidas ajudarão a proteger o meio ambiente.

**Instruções para injeção de Prolia® com a seringa preenchida equipada com proteção manual da agulha**

**IMPORTANTE:** para reduzir o risco de ferimentos acidentais com a agulha, a seringa preenchida descartável de **Prolia®** tem uma capa de segurança verde; ative essa capa **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.

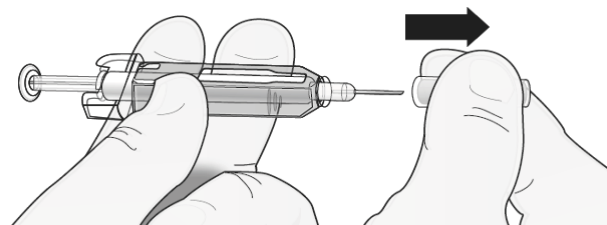


Ative a capa de segurança verde (movendo-a ao longo da agulha) **depois** da administração da injeção.

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

1º passo: remova a ponteira cinza da agulha.

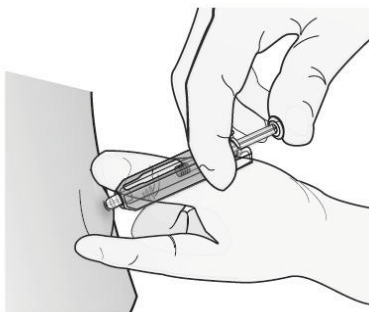
Remova a ponteira da agulha.



2º passo: aplique a injeção.

**Modelo de texto de bula – paciente**  
**Prolia®**

Insira a agulha e injete todo o líquido.

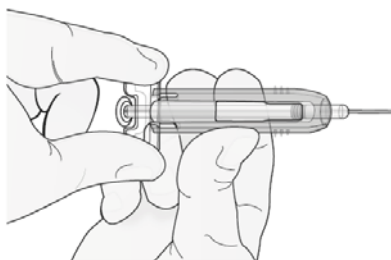


**NÃO** ponha a ponteira cinza de volta na agulha.

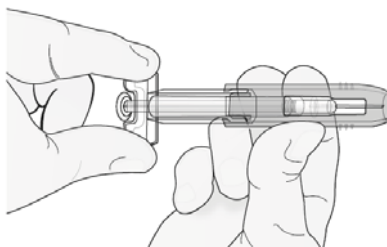
3º passo: mova imediatamente a capa de segurança verde ao longo da agulha.

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 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.



Descarte imediatamente a seringa e a ponteira da agulha no recipiente apropriado mais próximo. **NÃO** ponha a ponteira da agulha de volta na seringa usada.

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**

A dose recomendada de **Prolia®** é uma injeção subcutânea única de 60 mg administrada uma vez a cada 6 meses.

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

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**



Modelo de texto de bula – paciente  
Prolia®

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** catarata<sup>2</sup>, dor nas extremidades.

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** infecção profunda ou superficial da pele (celulite), irritação da pele<sup>3</sup> (eczema).

**Reações raras (ocorrem de 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** osteonecrose da mandíbula (doença que acomete os vasos sanguíneos do osso), hipocalcemia (baixa quantidade de cálcio no sangue)<sup>1</sup>.

**Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** fratura femoral atípica (fraturas em locais do fêmur relacionadas a mínimo ou nenhum trauma)<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup> Ver o item O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?

<sup>2</sup> Nos homens com câncer de próstata sob terapia de privação androgênica.

<sup>3</sup> Inclui dermatite (inflamação da pele), dermatite alérgica, dermatite atópica e dermatite de contato.

<sup>4</sup> No programa de estudos clínicos de osteoporose foram relatadas fraturas femorais atípicas em pacientes tratados com Prolia®.

## **Dados Pós-Comercialização**

### **Reações de Hipersensibilidade**

Reações de hipersensibilidade relacionadas ao medicamento, incluindo erupção na pele, inchaço facial, eritema (vermelhidão na pele) e reações anafiláticas (reações alérgicas graves), foram relatadas em pacientes recebendo Prolia®.

### **Hipocalcemia grave**

Foi relatada hipocalcemia (baixa quantidade de cálcio no sangue) sintomática grave em pacientes recebendo Prolia® que se encontravam sob risco aumentado de hipocalcemia.

### **Dor Musculoesquelética**

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

**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, informe seu médico.**

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

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

## **III – DIZERES LEGAIS**

**Modelo de texto de bula – paciente**  
**Prolia®**

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

Registrado e importado por **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Prolia\_inj\_CCDS12\_IPI08\_L0051

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/10/2013

