

Prolia[®]

(denosumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Solução injetável

60 mg/mL

Prolia®
denosumabe

APRESENTAÇÃO

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

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO (ACIMA DE 18 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada 1,0 mL contém:

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

INFORMAÇÕES 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.
- Osteoporose em homens.

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).

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

durante o tratamento, especialmente nas primeiras semanas do início da terapia (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?**).

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 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, glicocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Esses eventos também ocorreram sem terapia antirreabsortiva. Informe ao seu médico se durante o tratamento com PROLIA você sentir dores novas ou incomuns na coxa, quadril ou virilha.

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. 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.

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.

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 ou do cirurgião-dentista.

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 ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

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

Cuidados de conservação

O produto deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C). Proteger da luz. Não o congelar.

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 acima (ver o 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.

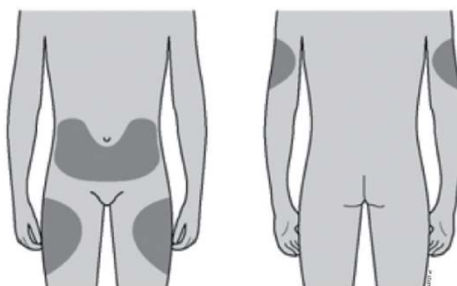
O que fazer antes de aplicar uma injeção subcutânea de PROLIA

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.

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

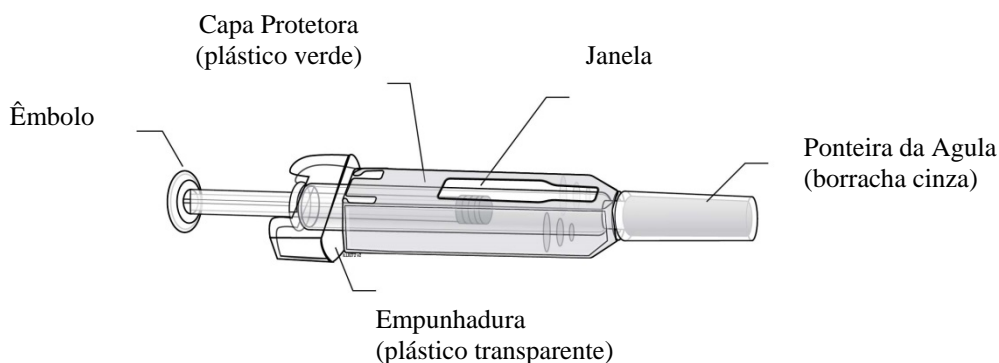
- **NÃO** coloque a ponteira da agulha de volta nas seringas usadas.
- Mantenha as seringas usadas fora do alcance e da vista das crianças.

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.

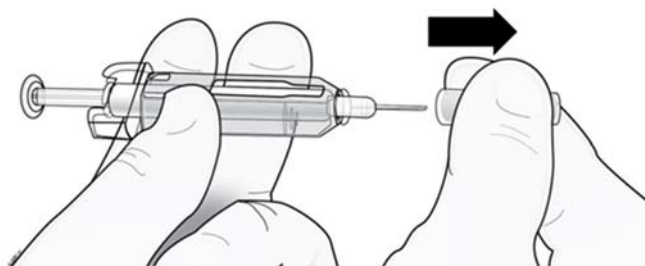


Ative a capa de segurança verde (movendo-a ao longo da agulha) **depois** da administração da injeção.

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.

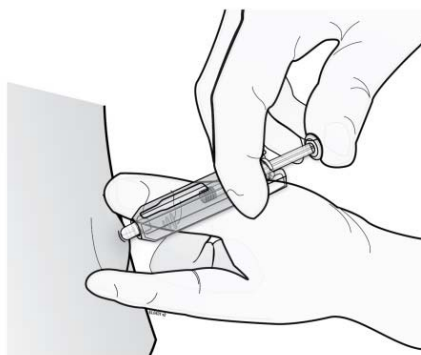
1º passo: remova a ponteira cinza da agulha.

Remova a ponteira da agulha.



2º passo: aplique a injeção.

Insira a agulha e injete todo o líquido.



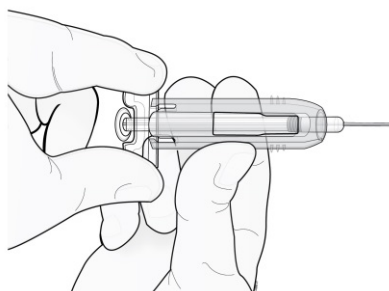
NÃO ponha a ponteira cinza de volta na agulha.

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

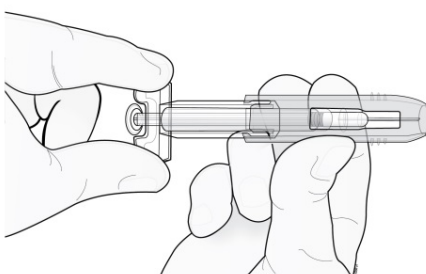
Com a **ponta da agulha voltada para a direção oposta à sua**, segure a seringa preenchida pela empunhadura de plástico transparente com uma das mãos. Em seguida, com a outra mão, segure a capa de segurança verde pela base e mova-a

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.

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

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

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

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): artralgia², dor nas costas.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): catarata², dor nas extremidades, cistite, infecção do trato respiratório superior, pneumonia, faringite, herpes zoster, anemia, angina de peito, fibrilação atrial, hipercolesterolemia, *rash*, prurido, dor musculoesquelética, dor óssea, mialgia, osteoartrite espinal, dor abdominal superior, flatulência, refluxo gastroesofágico, edema periférico, astenia, dor ciática, vertigem, insônia.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção profunda ou superficial da pele (celulite¹), irritação da pele³ (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), hipocalcemia¹ (baixa quantidade de cálcio no sangue).

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

¹ Ver o item O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?

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

³ Inclui dermatite (inflamação da pele), 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, 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 imunoenensaio 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 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, incluindo casos graves, em pacientes recebendo PROLIA.

Hiperparatireoidismo

Hormônio da paratireoide (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, informe seu médico ou cirurgião-dentista. Informe também à empresa através do seu Serviço de Atendimento.

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

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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0244.0008.

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi - CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lúcia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Amgen Manufacturing Limited

Juncos - Porto Rico

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/07/2016.



PRO_SOL_VP_02-1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/08/2016	Versão Atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2016	1550867/16- 6	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	04/07/2016	Indicações/ Para que este medicamento é indicado? Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções/ O que devo saber antes de usar este medicamento? Reações Adversas/ Quais os males que este medicamento pode causar? Dizeres legais	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML
03/08/2016	2143827/16-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	60 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VC TRANS X 1 ML