
MINI BULA

Bomyntra®
denosumabe

VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

APRESENTAÇÕES:

Solução Injetável 120 mg em embalagens com 1, 3 ou 4 frascos-ampola de 1,7mL.

Solução Injetável 120 mg em embalagens com 1, 3 ou 4 seringas de dose única pronta para uso de 1,7mL.

1. INDICAÇÕES

Eventos Relacionados ao Esqueleto: denosumabe é indicado para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com mieloma múltiplo e em pacientes com metástase óssea de tumores sólidos. Tumor de Células Gigantes do Osso: o denosumabe é indicado para o tratamento de tumor de células gigantes do osso em adultos ou adolescentes esqueleticamente maduros, quando esse tumor é irresssecável ou quando a ressecção cirúrgica pode resultar em morbidade grave. Hipercalcemia Maligna: denosumabe é indicado para o tratamento de hipercalcemia associada à malignidade refratária a bisfosfonato intravenoso.

2. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade clinicamente significativa à denosumabe ou qualquer componente do produto. O uso deste medicamento é contraindicado para pacientes com hipocalcemia grave não tratada e lesões não cicatrizadas resultantes de cirurgia dentária ou oral.

3. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipocalcemia: hipocalcemia preexistente deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com denosumabe. Suplementação com cálcio e vitamina D é exigida em todos os pacientes, a menos que haja a presença de hipercalcemia. Hipocalcemia pode ocorrer durante o tratamento com denosumabe. Recomenda-se o monitoramento dos níveis de cálcio durante o tratamento, principalmente nas primeiras semanas de início do tratamento. No contexto pós-comercialização, houve relato de hipocalcemia sintomática grave (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Caso ocorra hipocalcemia, pode ser necessária suplementação adicional de cálcio no curto prazo (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). **Osteonecrose de mandíbula (ONM):** ONM ocorreu em pacientes tratados com denosumabe. Nos estudos clínicos, a incidência de ONM foi maior, com a duração de exposição mais longa (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Higiene oral insatisfatória, procedimentos dentários invasivos (por exemplo: extração dentária), o tratamento com medicação antiangiogênica, infecção local nas gengivas ou oral foram fatores de risco para ONM nos pacientes que receberam denosumabe em estudos clínicos. Recomenda-se um exame dentário com odontologia preventiva apropriada antes do tratamento com denosumabe, principalmente em pacientes com fatores de risco para ONM. Deve-se manter boas práticas de higiene oral durante o tratamento com denosumabe. Evite os procedimentos dentários invasivos durante o tratamento com denosumabe. Para os pacientes nos quais procedimentos dentários invasivos não podem ser evitados, o julgamento clínico do médico deve orientar o plano de tratamento de cada paciente com base na avaliação de benefício-risco individual. Os pacientes sob suspeita de ONM ou que desenvolvem a doença durante o uso de denosumabe devem receber cuidados de um cirurgião-dentista ou de um cirurgião buco-maxilo-facial. Nos pacientes que desenvolvem ONM durante o tratamento com denosumabe, deve-se considerar a interrupção temporária do tratamento com base na avaliação de benefício-risco individual até que a condição se resolva. **Fraturas femorais atípicas:** foram relatadas fraturas femorais atípicas com denosumabe. Fraturas femorais atípicas podem ocorrer com pouco 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, hipofosfatasia) e com o uso de determinados agentes farmacêuticos (por exemplo, bisfosfonatos, glicocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Esses eventos também ocorreram sem terapia anti-reabsortiva. Durante o tratamento com denosumabe 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. **Hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com tumor de células gigantes do osso e em pacientes com esqueletos em crescimento:** hipercalcemia clinicamente significativa que requer hospitalização e complicada por lesão renal aguda foi relatada em pacientes com tumor de células gigantes do osso e pacientes com esqueletos em crescimento tratados com denosumabe de semanas a meses após a descontinuação do tratamento. Após a descontinuação do tratamento, monitorar os pacientes quanto a ocorrência de sinais e sintomas de hipercalcemia, considerar a avaliação periódica de cálcio sérico como indicado clinicamente e reavaliar os requisitos de suplementação de cálcio e vitamina D dos pacientes. Gerenciar a hipercalcemia como clinicamente apropriada (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). **Múltiplas fraturas vertebrais (MFV) após a descontinuação do tratamento:** múltiplas fraturas vertebrais (MFV), não devido a metástases ósseas, podem ocorrer após a descontinuação do tratamento com denosumabe, particularmente em pacientes com fatores de risco tais como osteoporose ou fraturas anteriores. Aconselhar os pacientes a não interromper o tratamento com denosumabe sem o aconselhamento de seu médico. Quando o tratamento com denosumabe é

descontinuado, avaliar o risco do paciente individual para fraturas vertebrais. **Medicamentos com o mesmo princípio ativo:** os pacientes em tratamento com denosumabe não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumabe. **Rastreabilidade:** para melhorar a rastreabilidade dos produtos medicamentosos de origem biológica, o nome e o número do lote do produto administrado deverá ser registrado de forma clara. **Osteonecrose do canal auditivo externo:** a osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada em associação ao uso do denosumabe. Os possíveis fatores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem o uso de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais, como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo denosumabe e que apresentem sintomas no ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido. **Contém sorbitol (edulcorante).** **Populações especiais:** **Gravidez:** A segurança e eficácia do denosumabe em mulheres grávidas não foram estabelecidas. Denosumabe não é recomendável para uso em mulheres grávidas. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante o tratamento com denosumabe e por no mínimo 5 meses após o tratamento. Em exposições a ASC até 16 vezes superiores à exposição humana (120 mg uma vez a cada 4 semanas), o denosumabe não mostrou nenhuma evidência de deterioração da fertilidade em macacas *cynomolgus*. Em estudo em que macacas *cynomolgus* receberam o denosumabe durante o período equivalente ao primeiro trimestre em exposições a ASC até 10 vezes superiores à exposição humana (120 mg a cada 4 semanas), não houve evidência de danos à mãe ou ao feto. Nesse estudo não se examinaram os nódulos linfáticos fetais. Em outro estudo com macacas *cynomolgus*, que receberam o denosumabe durante toda a gestação em exposições a ASC até 12 vezes superiores à exposição humana (120 mg a cada 4 semanas), houve aumento de natimortos e de mortalidade pós-natal; crescimento anormal do osso que resulta em redução da resistência óssea, redução da hematopoiese e desalinhamento dos dentes; ausência de linfonodos periféricos; e diminuição do crescimento neonatal. Não houve evidência de dano à mãe antes do nascimento; eventos adversos maternos ocorreram raramente durante o parto. O desenvolvimento da glândula mamária materna foi normal. Estudos com camundongos sugerem que a ausência de RANKL durante a gestação pode interferir na maturação da glândula mamária materna, levando a uma deficiência de lactação pós-parto. **Categoria C para gravidez:** **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** **Lactação:** não se sabe se o denosumabe é excretado no leite humano. Como existe a possibilidade de que denosumabe cause reações adversas em lactentes, deve-se tomar uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou do medicamento. **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano:** **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento de seu médico ou cirurgião-dentista.** **Pediátricos:** a segurança e a eficácia do denosumabe não foram estabelecidas em pacientes pediátricos que não os pacientes pediátricos esqueleticamente maduros (com idades de 12 a 17 anos) com tumor de células gigantes do osso. Denosumabe não é recomendado para uso em pacientes pediátricos que não os pacientes pediátricos esqueleticamente maduros (com idades de 12 a 17 anos) com tumor de células gigantes do osso. A hipercalcemia clinicamente significativa após a descontinuação do tratamento foi relatada no contexto de pós-comercialização em pacientes pediátricos com esqueletos em crescimento que receberam denosumabe para tumor de células gigantes do osso ou indicações não aprovadas [vide acima **"Hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com tumor de células gigantes do osso e em pacientes com esqueletos em crescimento"**]. Denosumabe foi estudado em um ensaio clínico de Fase 2 que incluiu um subgrupo de 28 pacientes pediátricos (com idade entre 12 e 17 anos) com tumor de células gigantes do osso que atingiram a maturidade esquelética definida por pelo menos 1 osso longo maduro (por exemplo, placa de crescimento epifisário do úmero fechada) e peso corporal ≥ 45 kg (vide **"INDICAÇÕES"** e **"RESULTADOS DE EFICÁCIA"**). Primatas adolescentes que receberam denosumabe a 2,8 e 15 vezes (dose de 10 e 50 mg/kg) a exposição clínica baseada na AUC apresentaram placas de crescimento anormais. Em macacos *cynomolgus* recém-nascidos expostos ao denosumabe no útero a 50 mg/kg, houve aumento na mortalidade pós-natal; crescimento ósseo anormal resultando em redução da resistência óssea, redução da hematopoiese e desalinhamento dos dentes; ausência de linfonodos periféricos; e diminuição do crescimento neonatal. Após um período de recuperação desde o nascimento até os 6 meses de idade, os efeitos nos ossos retornaram ao normal; não houve efeitos adversos na erupção da dentição; e foi observada mineralização mínima a moderada em vários tecidos em um animal em recuperação. Em ratos recém-nascidos, a inibição de ligante RANK (alvo da terapia com denosumabe) foi associada à inibição do crescimento ósseo, placas de crescimento alteradas e inibição da erupção da dentição; essas alterações foram parcialmente reversíveis após a interrupção da inibição de RANKL. Portanto, o tratamento com denosumabe pode prejudicar o crescimento ósseo em crianças com placas de crescimento abertas e pode inibir a erupção da dentição. **Geriátricos:** de modo geral, não se constataram diferenças de eficácia e de segurança em pacientes jovens e idosos. Estudos clínicos controlados de denosumabe no tratamento de mieloma múltiplo e de metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes com mais de 65 anos de idade revelaram eficácia e segurança semelhantes em pacientes jovens e idosos. **Insuficiência renal:** não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Em estudos clínicos de pacientes sem câncer avançado com variados graus de função renal (incluindo pacientes com insuficiência renal grave [clearance de creatinina < 30 mL/min] ou em diálise), houve maior risco de desenvolvimento de hipocalcemia com o aumento do grau da insuficiência renal e na ausência de suplementação com cálcio. É importante monitorar os níveis e a absorção adequados de cálcio e de vitamina D em pacientes com insuficiência renal grave ou que estão em diálise. **Insuficiência hepática:** nenhum estudo clínico foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** não foram realizados estudos sobre o efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas pesadas em pacientes que receberam denosumabe.

4. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizou nenhum estudo formal sobre interação medicamentosa com denosumabe. Em estudos clínicos denosumabe foi administrado em combinação com tratamento padrão anticâncer em indivíduos previamente tratados com bisfosfonatos (vide **"RESULTADOS DE EFICÁCIA"**). A farmacocinética e a farmacodinâmica do

denosumabe não se alteraram com a administração concomitante de quimioterapia e/ou terapia hormonal nem com a exposição anterior a bisfosfonato intravenoso. **Interferência com testes laboratoriais e diagnósticos:** nenhuma conhecida.

5. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Eventos relacionados ao esqueleto: a dose recomendada de Bomynta® (denosumabe) é de 120 mg, administrados como injeção subcutânea na coxa, no abdome ou no braço, uma vez a cada 4 semanas. **Hipercalcemia associada à malignidade:** a dose recomendada de Bomynta® (denosumabe) é 120 mg, administrados como injeção subcutânea a cada 4 semanas com doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 do primeiro mês de terapia. **Tumor de Células Gigantes do Osso:** dose SC de 120 mg uma vez a cada 4 semanas com uma dose de reforço de 120 mg nos dias 8 e 15 do tratamento. Os pacientes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D durante o tratamento. **Modo de Usar:** a administração deve ser realizada por profissional de saúde adequadamente treinado em técnicas de injeção. Antes da administração, examine Bomynta® (denosumabe) para ver se existem partículas e descoloração. Não se deve utilizar a solução se estiver turva ou descolorida. Não agite. Recomenda-se o uso de agulha de calibre 27 para a administração do denosumabe. Não recoloque o produto no frasco. Todo produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as normas locais. **Incompatibilidades: Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. Instruções para preparo e administração de Bomynta® (denosumabe) em embalagens contendo 1, 3 ou 4 SERINGAS PRONTAS PARA USO devem ser verificadas na bula.**

6. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização com denosumabe são apresentadas a seguir: Muito comuns $\geq 1/10$, Comuns $> 1/100$ a $< 1/10$, Incomuns $> 1/1.000$ a $< 1/10$, Raras $> 1/10.000$ a $< 1/1.000$ e Muito raras $< 1/10.000$. **Reações muito comuns ($> 1/10$):** hipocalcemia^{1,2}, dispneia, dor musculoesquelética². **Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):** hipofosfatemia, diminuição do apetite, osteonecrose de mandíbula (ONM)^{1,2}, artralgia², dores ósseas², mialgia², dores na coluna², dores na mandíbula, dores nas extremidades, fadiga, astenia, pirexia, náusea, diarreia, constipação, vômito, aumento na creatinina sérica, cefaleia, anemia, alopecia, nova malignidade primária, extração dentária, hiperidrose. **Reações incomuns ($> 1/1.000$ a $< 1/100$):** hipercalcemia após descontinuação do tratamento em pacientes com tumor de células gigantes do osso¹, fratura femoral atípica (FFA)^{1,2}, erupções liquenóides medicamentosas¹, reações no local da injeção³. **Reações raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):** hipersensibilidade ao medicamento², hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com esqueleto em crescimento¹, múltiplas fraturas vertebrais após a descontinuação do tratamento¹, erupção cutânea. **Reações desconhecidas:** osteonecrose do canal auditivo externo. **Outras reações adversas:** Tosse, trombocitopenia, edema periférico, infecção do trato respiratório superior, pneumonia, nasofaringite, dor de dente, infecção, hipomagnesemia. ¹ Vide "ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES". ² Vide "Descrição de eventos adversos selecionados". ³ Incluindo dor no local da injeção. **Descrição de eventos adversos selecionados: Eventos de hipersensibilidade ao medicamento:** Em ensaios clínicos em pacientes com neoplasias malignas avançadas envolvendo osso, eventos de hipersensibilidade à medicamentos foram raramente relatados em pacientes tratados com denosumabe. No período pós-comercialização, a hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, foram relatadas. **Hipocalcemia:** No período pós-comercialização, hipocalcemia sintomática grave (incluindo casos fatais) foi relatada. **Dor musculoesquelética** No período pós-comercialização, dor musculoesquelética, incluindo casos graves, foi relatada. **Osteonecrose de mandíbula (ONM):** Em três estudos clínicos de fase 3 controlados por ativo em pacientes com malignidades avançadas envolvendo osso, a ONM foi confirmada em 1,8% dos pacientes no grupo denosumabe (exposição mediana de 12,0 meses; intervalo de 0,1 a 40,5) e 1,3% em pacientes no grupo do ácido zoledrônico. Os estudos em pacientes com câncer de mama ou próstata incluíram uma fase de extensão de tratamento com denosumabe (exposição geral mediana de 14,9 meses; variação de 0,1 a 67,2). A incidência ajustada por paciente-ano de ONM confirmada foi de 1,1 por 100 pacientes-anos durante o primeiro ano de tratamento, 3,7 no segundo ano e 4,6 por ano posteriormente. O tempo mediano para ONM foi 20,6 meses (variação 4 - 53). Em um estudo clínico de fase 3, duplo-cego, controlado por ativo em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (população de pacientes a qual denosumabe não é indicado), ONM foi confirmada em 4,1% dos pacientes no grupo denosumabe (exposição mediana de 15,8 meses; intervalo 1 - 49,8) e 2,8% dos pacientes no grupo ácido zoledrônico. Ao final da fase de tratamento duplo-cego deste estudo, a incidência ajustada por paciente-ano de ONM confirmada no grupo denosumabe (exposição média de 19,4 meses; variação de 1 - 52), foi de 2,0 por 100 pacientes anos durante o primeiro ano de tratamento, 5,0 no segundo ano e 4,5 posteriormente. O tempo mediano para ONM foi de 18,7 meses (intervalo 1 - 44). Em um estudo clínico de fase 3, controlado por placebo, com uma fase de tratamento de extensão para avaliar o denosumabe para a prevenção de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata não metastático (uma população de pacientes para a qual denosumabe não é indicado), com exposição mais longa ao tratamento de até 7 anos, a incidência ajustada por paciente-ano de ONM confirmada foi de 1,1 por 100 pacientes-anos durante o primeiro ano de tratamento, 3,0 no segundo ano e 7,1 posteriormente. Em um estudo clínico de fase 2 aberto em pacientes com tumor de células gigantes do osso, a ONM foi confirmada em 6,8% dos pacientes (número médio de 34 doses; intervalo de 4 a 116). Na conclusão do estudo, o tempo médio durante o estudo, incluindo a fase de acompanhamento foi de 60,9 meses (intervalo de 0 a 112,6). A incidência paciente-ano ajustada de OMN confirmadas foi de 1,5 por 100 pacientes-ano no geral (0,2 por 100 pacientes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 1,5 no segundo ano, 1,8 no terceiro ano, 2,1 no quarto ano, 1,4 no quinto ano e 2,2 a partir daí). O tempo médio para a OMN foi de 41 meses (intervalo 11 a 96). Em um estudo pós-comercialização de acompanhamento de segurança de longo prazo, com duração de cinco anos, em pacientes com tumor de células gigantes do osso que completaram o estudo anterior, a incidência combinada de ONM confirmada foi de 7,2% (38/526) dos pacientes. O tempo médio de tratamento nos dois estudos combinados foi de 62,23 meses (intervalo: 0,0 - 173,0). A incidência combinada paciente-ano ajustada de ONM

confirmada foi de 1,4 por 100 pacientes-ano em geral (0,2 por 100 pacientes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 1,5 no segundo ano, 1,8 no terceiro ano, 2,1 no quarto ano, 1,4 no quinto ano, 1,7 no sexto ano, 1,9 no sétimo ano, 2,7 no oitavo ano, 0,0 no nono e no décimo ano e 1,4 depois disso). **Fratura Femoral Atípica (FFA):** No programa de estudos clínicos, a fratura femoral atípica foi incomumente notificada em pacientes tratados com denosumabe 120 mg e o risco aumentou com uma duração mais longa do tratamento. Eventos ocorreram durante o tratamento e até 9 meses após o tratamento ter sido descontinuado. Em um estudo pós-comercialização de acompanhamento de segurança de longo prazo, com duração de cinco anos, em pacientes com tumor de células gigantes do osso que concluíram o estudo anterior, a incidência combinada de FFA confirmada foi de 1,3% (7/526) dos pacientes. **Erupções liquenóides medicamentosas:** Na experiência de pós-comercialização, erupções liquenóides medicamentosas (por exemplo: reações do tipo líquen plano) foram observadas. **Nova malignidade primária:** Nas fases de tratamento primário duplo-cego dos quatro estudos clínicos de fase III controlados por princípio ativo em pacientes com neoplasias malignas avançadas com envolvimento ósseo, foi relatada nova neoplasia primária em 54/3.691 (1,5%) dos pacientes tratados com denosumabe (exposição mediana de 13,8 meses; intervalo: 1,0 - 51,7) e em 33/3.688 (0,9%) de pacientes tratados com ácido zoledrônico (exposição mediana de 12,9 meses; intervalo: 1,0 - 50,8). A incidência cumulativa após um ano foi de 1,1% para o denosumabe e de 0,6% para o ácido zoledrônico, respectivamente. Nenhum padrão relacionado ao tratamento foi manifestado em cânceres individuais ou grupos de cânceres. **Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

Registro: 1.0041.0239

Importado e Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Barueri - SP

CNPJ: 49.324.221/0001-04

SAC: 0800 707 3855

VENDA SOB PRESCRIÇÃO