
MINI BULA

Conexxence®
denosumabe

**VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO**

APRESENTAÇÕES:

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

1. INDICAÇÕES

Osteoporose pós-menopáusia: denosumabe é indicado para o tratamento de osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa. Nessas mulheres, denosumabe 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: denosumabe 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, denosumabe reduz a incidência de fraturas vertebrais. Osteoporose masculina: denosumabe é indicado para o tratamento de osteoporose em homens. Osteoporose induzida por glicocorticoide: denosumabe é indicado para o tratamento de osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides recém iniciada ou sustentada, tanto em homens quanto em mulheres sob risco aumentado de fratura.

2. 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 a denosumabe ou qualquer componente do medicamento.

3. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Suplementação de cálcio e vitamina D: uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para todos os pacientes. **Precauções de utilização, Hipocalcemia:** é importante identificar os pacientes em risco de desenvolver hipocalcemia. A hipocalcemia deve ser corrigida através de uma administração adequada de cálcio e de vitamina D antes de se iniciar o tratamento. Recomenda-se monitoramento clínico dos valores de cálcio antes de cada dose e nos pacientes com predisposição para a hipocalcemia (com insuficiência renal grave [depuração de creatinina < 30 mL/min], em diálise ou em tratamento com outros medicamentos que reduzem o cálcio) nas duas semanas após a dose inicial. Se algum paciente apresentar quaisquer sintomas suspeitos de hipocalcemia durante o tratamento (vide "REAÇÕES ADVERSAS") os valores de cálcio devem ser medidos. Os pacientes devem ser encorajados a reportar sintomas indicadores de hipocalcemia. Na fase de pós-comercialização, têm sido reportados casos de hipocalcemia sintomática grave (resultando em hospitalização, eventos de risco à vida e casos fatais) (consulte "REAÇÕES ADVERSAS"), particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, em diálise ou em tratamento com outros medicamentos que reduzem o cálcio, com a maioria dos casos ocorrendo nas primeiras semanas após o início do tratamento, mas, no entanto, pode ocorrer mais tarde. O tratamento concomitante com glicocorticoide é um fator de risco adicional para hipocalcemia. **Insuficiência renal:** pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min) ou em diálise apresentam um risco maior de desenvolver hipocalcemia. Os riscos de desenvolver hipocalcemia e concomitante elevação do hormônio da paratireoide aumentam com o aumento do nível de comprometimento renal. A administração adequada de cálcio, vitamina D e a monitorização regular dos níveis de cálcio é especialmente importante nestes pacientes, ver acima. **Infecções na pele:** os pacientes recebendo denosumabe podem desenvolver infecções na pele (predominantemente celulite) levando à hospitalização (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). Os pacientes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos se desenvolverem sinais ou sintomas de celulite. **Osteonecrose da mandíbula (ONM):** a ONM tem sido notificada raramente em pacientes recebendo denosumabe para a osteoporose (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). O início do tratamento/novo ciclo de tratamento deve ser adiado em pacientes com feridas abertas e não cicatrizadas nos tecidos moles na boca. É recomendada uma avaliação dentária com odontologia preventiva apropriada e uma avaliação individual do benefício-risco antes do tratamento com denosumabe em pacientes com fatores de risco concomitantes. Os seguintes fatores de risco devem ser considerados na avaliação de um paciente com risco de desenvolver ONM: potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para compostos mais potentes), via de administração (maior risco para administração parenteral) e doses cumulativas de terapêutica de reabsorção óssea; câncer, comorbilidades (exemplo: anemia, coagulopatias, infecção), tabagismo; terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogênese, radioterapia da cabeça e pescoço; higiene oral deficiente, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, doença dentária preexistente, procedimentos orais invasivos, por exemplo: extrações dentárias. Todos os pacientes devem ser encorajados a manter boas práticas de higiene oral, efetuar exames gerais dentários de rotina e reportar imediatamente qualquer sintoma oral como mobilidade dentária, dor ou edema ou não cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com denosumabe. Durante o tratamento, procedimentos orais invasivos devem ser realizados apenas após consideração cuidadosa e ser evitados próximo da administração de denosumabe. O plano de gestão de pacientes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em colaboração próxima entre o médico e um dentista ou um

cirurgião-dentista com experiência em ONM. Interrupções temporárias do tratamento devem ser consideradas até a situação estar resolvida e os fatores de risco estarem mitigados sempre que possível. **Osteonecrose do canal auditivo externo:** a osteonecrose do canal auditivo externo tem sido reportada associada à utilização de denosumabe. Potenciais fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes em tratamento com denosumabe, que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido. **Fraturas atípicas do fêmur:** fraturas atípicas do fêmur têm sido reportadas em pacientes recebendo denosumabe (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). As fraturas atípicas do fêmur podem ocorrer após um pequeno traumatismo ou sem traumatismo em regiões femorais subtrocantericas e diafisárias. Estes acontecimentos são caracterizados por alterações radiográficas específicas. Fraturas atípicas do fêmur também têm sido notificadas em pacientes com certas comorbidades (exemplos: deficiência em vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatase) e com a utilização de certos agentes farmacêuticos (exemplos: bifosfonatos, glucocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Estes acontecimentos também ocorreram sem terapia antirreabsortiva. Fraturas semelhantes reportadas em associação com bifosfonatos são frequentemente bilaterais; por isso o fêmur contralateral deve ser examinado nos pacientes tratados com denosumabe que têm uma fratura da diáfise do fêmur estável. A descontinuação do tratamento denosumabe em pacientes com suspeita de terem uma fratura atípica do fêmur deve ser considerada após avaliação do paciente baseada numa avaliação individual do risco benefício. Durante o tratamento com denosumabe, os pacientes devem ser aconselhados a reportar dores novas ou atípicas na coxa, quadril ou virilha. Os pacientes que apresentem estes sintomas devem ser avaliados para uma fratura incompleta do fêmur. **Terapia antirreabsortiva a longo prazo:** a terapia antirreabsortiva a longo prazo (incluindo denosumabe e bifosfonatos) pode contribuir para um risco aumentado de reações adversas tais como osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas do fêmur, devido a uma supressão significativa da remodelação óssea (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). **Tratamento concomitante com outros medicamentos contendo denosumabe:** os pacientes em tratamento com denosumabe não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumabe (para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com metástases ósseas de tumores sólidos). **Hipercalcemia em pacientes pediátricos:** o denosumabe não deve ser usado em pacientes pediátricos (idade < 18). Hipercalcemia grave foi relatada. Alguns casos do estudo clínico foram complicados por lesão renal aguda. **Advertências para excipientes:** este medicamento contém sorbitol. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem receber este medicamento. **Contém sorbitol (edulcorante).** Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 60 mg, isto é, essencialmente "isento de sódio". **Fraturas vertebrais múltiplas (FVM) após descontinuação do tratamento com denosumabe:** fraturas vertebrais múltiplas (FVM) podem ocorrer após a descontinuação do tratamento com denosumabe, particularmente em pacientes com um histórico de fratura vertebral. Orientar os pacientes a não interromper a terapia com denosumabe sem a orientação de seu médico. Avaliar o risco/benefício individual antes de descontinuar o tratamento com denosumabe. Se o tratamento com denosumabe for descontinuado, considerar a transição para uma terapia de antiabsorção alternativa. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas:** não foram conduzidos estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou de operar maquinário pesado em pacientes sob tratamento com denosumabe. **Interrupção do tratamento:** após a interrupção do denosumabe, espera-se uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO) (ver seção Efeitos farmacodinâmicos), o que leva a um aumento do risco de fraturas. Recomenda-se o monitoramento da DMO e a consideração de tratamentos alternativos de acordo com as diretrizes clínicas. **Gravidez e lactação, Gravidez:** não existem dados suficientes sobre a utilização de denosumabe em mulheres grávidas. Um estudo em macacos cynomolgus, com administrações de denosumabe durante a gravidez, demonstrou toxicidade reprodutiva com exposições de AUC (área sob a curva) 119 vezes superiores à dose utilizada em humanos. Denosumabe não é recomendado para utilização em mulheres grávidas. **Categoria B para gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Lactação:** desconhece-se se denosumabe é excretado no leite humano. Estudos com ratos geneticamente modificados nos quais o RANKL foi desativado através da remoção de genes (um "rato knockout") sugerem que a ausência do RANKL (o alvo do denosumabe, vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS") durante a gravidez pode interferir com a maturação da glândula mamária conduzindo a uma alteração da amamentação no pós-parto. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapia com denosumabe tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com denosumabe para a mulher. **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano:** O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento de seu médico ou cirurgião-dentista. **Fertilidade:** não existem dados sobre o efeito de denosumabe na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade.

4. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

5. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se o uso de Conexxence® (denosumabe) em injeção subcutânea única de 60 mg administrada 1 vez a cada 6 meses. Os pacientes devem receber suplementos de cálcio e de vitamina D durante o tratamento. Se

uma dose do Conexxence® (denosumabe) for esquecida, a injeção deve ser administrada o mais rápido possível. A partir de então, as injeções devem ser programadas a cada 6 meses a partir da data da última injeção (vide "Modo de usar"). Antes da administração, a solução de Conexxence® (denosumabe) deve ser inspecionada para detecção de material particulado e de descoloração. A solução não deve ser usada se estiver turva ou com a coloração diferente da descrita acima (vide "CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO"). Não agite excessivamente. Injete todo o conteúdo da seringa preenchida. Descarte qualquer medicamento que permanecer dentro da seringa preenchida. **Instruções para preparo e administração de Conexxence® (denosumabe) em SERINGA PRONTA PARA USO devem ser verificadas na bula.** Deve-se descartar qualquer produto não usado ou material residual de acordo com as normas locais. **Incompatibilidades:** Na ausência de estudos de compatibilidade, Conexxence® (denosumabe) não deve ser misturado com outros medicamentos.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança: as reações adversas mais frequentes com denosumabe (observadas em mais de um em cada dez pacientes) são a dor musculoesquelética e a dor nas extremidades. Têm sido observados em pacientes tratados com denosumabe casos pouco frequentes de celulite, casos raros de hipocalcemia, hipersensibilidade, osteonecrose da mandíbula e de fraturas atípicas do fêmur (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "Descrição das reações adversas selecionadas"). **Lista das reações adversas:** os dados descrevem as reações adversas de ensaios clínicos de Fase II e III em pacientes com osteoporose e com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal; e/ou de notificações espontâneas. Utilizou-se a seguinte convenção para a classificação das reações adversas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequências e classe de sistemas de órgãos. Numa análise de dados agrupados de todos os estudos de fase II e III controlados com placebo, foi reportada doença Influenza-like com uma taxa de incidência estimada de 1,2% para denosumabe e 0,7% para o placebo. Apesar deste desequilíbrio ter sido identificado na análise de dados agrupados, não foi identificado através de uma análise estratificada. **Descrição de reações adversas selecionadas. Hipocalcemia:** em dois ensaios clínicos de fase III controlados com placebo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, aproximadamente 0,05% (2 em 4.050) dos pacientes tiveram diminuições dos valores séricos de cálcio (inferior a 1,88 mmol/l) após a administração de denosumabe. Não foram referidas diminuições dos valores séricos de cálcio (inferior a 1,88 mmol/l) em nenhum dos dois ensaios clínicos de fase III controlados com placebo em pacientes em ablação hormonal ou no ensaio clínico de fase III controlado com placebo em homens com osteoporose. Na fase de pós-comercialização, têm sido reportados casos raros de hipocalcemia sintomática grave predominantemente em paciente recebendo denosumabe com um risco aumentado de hipocalcemia, com a maioria dos casos ocorrendo nas primeiras semanas de início da terapia, casos resultando em hospitalização, eventos de risco à vida, e casos fatais foram reportados, particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, em diálise ou em tratamento com outros medicamentos redutores de cálcio. Exemplos de manifestações clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluem prolongamento do intervalo QT, tetania, convulsões e estado mental alterado (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Sintomas de hipocalcemia em estudos clínicos com denosumabe incluem parestesias ou rigidez muscular, contração muscular súbita, espasmos ou câibras musculares. **Infecções cutâneas:** nos ensaios clínicos de fase III controlados com placebo, a incidência global de infecções cutâneas foi similar nos grupos do placebo e de denosumabe: nas mulheres na pós-menopausa com osteoporose (placebo [1,2%, 50 em 4.041] versus denosumabe [1,5%, 59 em 4.050]); em homens com osteoporose (placebo [0,8%, 1 em 120] versus denosumabe [0%, 0 em 120]); nos pacientes com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal (placebo [1,7%, 14 em 845] versus denosumabe [1,4%, 12 em 860]). Foram reportadas infecções cutâneas que conduziram a hospitalização em 0,1% (3 em 4.041) das mulheres na pós-menopausa com osteoporose recebendo placebo versus 0,4% (16 em 4.050) das mulheres recebendo denosumabe. Estes casos foram predominantemente de celulite. As infecções cutâneas referidas como reações adversas graves foram similares nos grupos do placebo (0,6%, 5 em 845) e de denosumabe (0,6%, 5 em 860) nos estudos com câncer de mama e de próstata. **Osteonecrose da mandíbula:** a ONM tem sido notificada raramente, em 16 pacientes, em ensaios clínicos de osteoporose e em pacientes com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal incluindo um total de 23.148 pacientes (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Treze destes casos de ONM ocorreram em mulheres na pós-menopausa com osteoporose durante a fase III do ensaio clínico de extensão, após o tratamento com denosumabe até 10 anos. A incidência de ONM foi de 0,04% aos 3 anos, 0,06% aos 5 anos e 0,44% aos 10 anos de tratamento com denosumabe. O risco de ONM aumentou com a duração da exposição a denosumabe. O risco de ONM também foi avaliado em um estudo de coorte retrospectivo entre 76.192 mulheres na pós-menopausa que iniciaram recentemente o tratamento com denosumabe. A incidência de ONM foi de 0,32% (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,26, 0,39) entre pacientes usando denosumabe por até 3 anos e 0,51% (IC 95%: 0,39, 0,65) entre pacientes usando denosumabe por até 5 anos de acompanhamento. **Fraturas atípicas do fêmur:** no programa de ensaios clínicos de osteoporose, foram reportadas raramente fraturas atípicas do fêmur em pacientes tratados com denosumabe (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). **Diverticulite:** num ensaio clínico único de fase III controlado com placebo em pacientes com câncer de próstata recebendo TPA observou-se um desequilíbrio nos acontecimentos adversos relacionados com a diverticulite (1,2% denosumabe, 0% placebo). A incidência de diverticulite foi comparável nos dois grupos de tratamento em mulheres na pós-menopausa ou em homens com osteoporose e em mulheres recebendo terapia de inibição da aromatase para o câncer de mama não metastizado. **Reações de hipersensibilidade relacionadas com o medicamento:** na fase de pós-comercialização, casos raros de hipersensibilidade ao

medicamento, incluindo erupção cutânea, urticária, edema da face, eritema e reações anafiláticas têm sido notificados em pacientes recebendo denosumabe. **Dor musculoesquelética:** dor musculoesquelética, incluindo casos graves, têm sido reportados em pacientes recebendo denosumabe na fase de pós-comercialização. Nos ensaios clínicos, a dor musculoesquelética foi muito frequente em ambos os grupos, denosumabe e placebo. Foi pouco frequente a dor musculoesquelética levar à descontinuação do tratamento em estudo. **Erupções liquenóides medicamentosas:** erupções liquenóides medicamentosas (por exemplo: reações do tipo líquen plano) foram relatadas em pacientes na fase pós-comercialização. **Fraturas vertebrais múltiplas (FVM) após descontinuação do tratamento com denosumabe:** no programa de estudo clínico de osteoporose, FVM foram relatadas em pacientes após a descontinuação do tratamento com denosumabe, particularmente naqueles com um histórico de fratura vertebral. **Outras populações especiais: População pediátrica:** denosumabe não deve ser usado em pacientes pediátricos (idade < 18). Hipercalcemia grave foi relatada. Houve alguns casos de complicação por lesão renal aguda em estudo clínico. No estudo de fase 3 de pacientes pediátricos com Osteogenesis Imperfecta (N = 153), foram observadas concentrações séricas máximas de denosumabe no dia 10 em todas as faixas etárias. Para as dosagens a cada 3 meses e a cada 6 meses, observou-se que as concentrações séricas médias de denosumabe foram maiores em crianças de 11 a 17 anos de idade, enquanto as crianças de 2 a 6 anos de idade apresentaram as concentrações médias mais baixas. **Insuficiência renal:** em estudos clínicos, os pacientes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise apresentaram um risco maior de desenvolverem hipocalcemia na ausência de suplementação com cálcio. Uma toma adequada de cálcio e de vitamina D é importante em pacientes com disfunção renal grave ou em diálise (**"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**). Na fase pós-comercialização, em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) ou em diálise, um aumento acentuado no hormônio paratireoideiano (PTH) sérico foi observado com o uso de denosumabe. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** a notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. **Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa**

Registro: 1.0041.0240
Importado e Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Barueri - SP
CNPJ: 49.324.221/0001-04
SAC: 0800 707 3855
VENDA SOB PRESCRIÇÃO