

XGEVA®
denosumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 120 mg em embalagens com 1 frasco-ampola de 1,7 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1,7 mL contém:

	120 mg
denosumabe.....	120 mg
Excipientes: sorbitol, ácido acético glacial, hidróxido de sódio e água para injetáveis.....	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

XGEVA é indicado para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com mieloma múltiplo e em pacientes com metástase óssea de tumores sólidos.

XGEVA é indicado para o tratamento de hipercalemia associada à malignidade refratária a bisfosfonato intravenoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes adultos que apresentam câncer avançado com envolvimento ósseo

A eficácia e a segurança de XGEVA na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (SREs) foram avaliadas em pacientes com câncer avançado e lesões ósseas em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados (20050136, 20050244 e 20050103).^{1,2,3} Os estudos compararam denosumabe (120 mg em administração subcutânea) e ácido zoledrônico (4 mg em administração intravenosa, com ajuste de dose nos casos de redução de função renal), ambos administrados uma vez a cada 4 semanas. Os desfechos primários e secundários avaliaram a ocorrência de um ou mais SREs definidos como qualquer um dos seguintes eventos: fratura patológica, radioterapia óssea, cirurgia óssea ou compressão da medula espinhal.

XGEVA reduziu ou preveniu o risco de desenvolvimento de um ou vários SREs (o primeiro ou os subsequentes) em pacientes que apresentavam câncer avançado com envolvimento ósseo. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 1 e Figura 1.

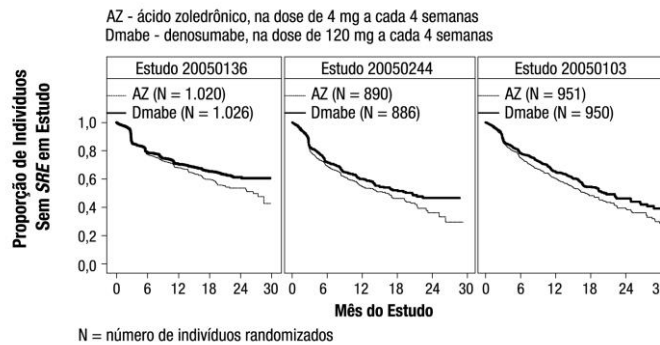
Tabela 1. Resultados de eficácia de XGEVA em comparação com o ácido zoledrônico em pacientes que apresentavam câncer avançado com envolvimento ósseo

	Estudo 20050136 Câncer de mama ¹		Estudo 20050244 Outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo ²		Estudo 20050103 Câncer de próstata ³		Combinação dos estudos sobre câncer avançado ⁴	
	XGEVA	ácido zoledrônico	XGEVA	ácido zoledrônico	XGEVA	ácido zoledrônico	XGEVA	ácido zoledrônico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primeiro SRE								
Tempo mediano (meses)	NA	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferença de tempo mediano (meses)	ND		4,2		3,5		8,2	
Razão de Risco (HR - Hazard Ratio) (IC de 95%)	0,82 (0,71 a 0,95)		0,84 (0,71 a 0,98)		0,82 (0,71 a 0,95)		0,83 (0,76 a 0,90)	
Redução de risco (%)	18		16		18		17	

	Estudo 20050136 Câncer de mama ¹		Estudo 20050244 Outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo ²		Estudo 20050103 Câncer de próstata ³		Combinação dos estudos sobre câncer avançado ⁴	
	XGEVA	ácido zoledrônico	XGEVA	ácido zoledrônico	XGEVA	ácido zoledrônico	XGEVA	ácido zoledrônico
Valor de p não inferioridade	< 0,0001 [†]		0,0007 [†]		0,0002 [†]		< 0,0001	
Valor de p superioridade	0,0101 [†]		0,0619 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
Proporção de indivíduos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primeiro SRE e SREs subsequentes*								
Número médio por paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Razão entre taxas (IC de 95%)	0,77 (0,66 a 0,89)		0,90 (0,77 a 1,04)		0,82 (0,71 a 0,94)		0,82 (0,75 a 0,89)	
Redução de risco (%)	23		10		18		18	
Valor de p superioridade	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
TMO por ano	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primeiro SRE ou primeira HCC								
Tempo mediano (meses)	NA	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
Razão de Risco (IC de 95%)	0,82 (0,70 a 0,95)		0,83 (0,71 a 0,97)		0,83 (0,72 a 0,96)		0,83 (0,76 a 0,90)	
Redução de risco (%)	18		17		17		17	
Valor de p superioridade	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primeira radiação no osso								
Tempo mediano (meses)	NA	NA	NA	NA	NA	28,6	NA	33,2
Razão de Risco (IC de 95%)	0,74 (0,59 a 0,94)		0,78 (0,63 a 0,97)		0,78 (0,66 a 0,94)		0,77 (0,69 a 0,87)	
Redução de risco (%)	26		22		22		23	
Valor de p superioridade	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NA = não alcançado; ND = não disponível; HCC = hipercalcemia do câncer; TME = taxa de morbidade esquelética; † os valores de p ajustados referem-se aos estudos 1, 2 e 3 (primeiro SRE e primeiro e demais endpoints relacionados a SREs); * engloba todos os eventos ósseos ao longo do tempo, considerando-se apenas aqueles que ocorreram em período ≥ 21 dias após o evento anterior.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até o primeiro SRE do estudo



Efeito sobre a dor

As análises da dor incluíram a avaliação de alterações segundo a pior pontuação no Inventário Breve de Dor – Formulário Resumido (*BPI-SF*, na sigla em inglês) em relação ao início do estudo, bem como avaliações de tempo até a piora da dor, a avaliação da intensidade da dor (moderada ou intensa) ou de melhora da dor bem como a proporção de indivíduos que satisfaziam esses critérios. Em uma análise *ad hoc* dos dados combinados, o tempo mediano até o agravamento da dor (ou seja, até a pior pontuação > 4 e até um aumento ≥ 2 pontos, em relação ao início do estudo) foi maior com XGEVA em comparação ao ácido zoledrônico (65 versus 59 dias e 181 versus 169 dias, respectivamente). Em outra análise *ad hoc*, de subgrupo de pacientes com dor leve ou sem dor no início do estudo, o tempo até o agravamento (ou seja, até a pior pontuação > 4) foi maior no grupo tratado com XGEVA em comparação ao tratado com ácido zoledrônico (198 versus 143 dias). O tempo até a melhora (ou seja, até que a pior pontuação da escala *BPI-SF* se reduzisse em ≥ 2 pontos em relação ao início do estudo) foi similar com denosumabe e com ácido zoledrônico em todos os estudos e nas análises integradas.

Sobrevida global e progressão da doença

A progressão da doença foi semelhante com XGEVA e ácido zoledrônico nos três estudos e na análise pré-especificada desses estudos em combinação.^{1,2,3}

A sobrevida global observada com XGEVA e a observada com ácido zoledrônico foram similares nesses três estudos de pacientes que apresentavam câncer avançado com envolvimento ósseo: nos pacientes com câncer de mama, a Razão de Risco foi de 0,95 (IC de 95%: 0,81 a 1,11); naqueles com câncer de próstata, de 1,03 (IC de 95%: 0,91 a 1,17); e nos com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo, de 0,95 (IC de 95%: 0,83 a 1,08).^{1,2,3} Em uma análise *ad hoc* do estudo 20050244, em indivíduos com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo, examinou-se a sobrevida global nos três tipos de tumor utilizados na estratificação: câncer de pulmão de células não pequenas, mieloma múltiplo e outro.² A sobrevida global atingida com XGEVA foi maior em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, com Razão de Risco de 0,79 (IC de 95%: 0,65 a 0,95; n = 702); com ácido zoledrônico, a sobrevida global foi maior em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo, com Razão de Risco de 2,26 (IC de 95%: 1,13 a 4,50; n = 180). Naqueles que tinham outros tipos de tumor, houve semelhança de sobrevida global entre os dois tratamentos, sendo a Razão de Risco de 1,08 (IC de 95%: 0,90 a 1,30; n = 894).² O estudo 2 não incluiu o controle de fatores prognósticos e de tratamentos antineoplásicos para mieloma múltiplo.

Em uma análise pré-especificada dos estudos 1, 2 e 3 em combinação, a sobrevida global foi semelhante com XGEVA e ácido zoledrônico, sendo a Razão de Risco de 0,99 (IC de 95%: 0,91 a 1,07).^{1,2,3}

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes adultos com mieloma múltiplo

XGEVA foi avaliado em um estudo internacional, randomizado (1:1), duplo-cego, controlado-ativo comparando XGEVA com ácido zoledrônico em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, estudo 20090482.

Neste estudo, 1.718 pacientes com mieloma múltiplo com pelo menos 1 lesão óssea foram randomizados para receber 120 mg XGEVA subcutaneamente a cada 4 semanas ou 4 mg ácido zoledrônico intravenosamente (IV) a cada 4 semanas (dose ajustada para insuficiência renal e pacientes com liberação de creatinina abaixo de 30 mL/min foram excluídos com base nas informações da bula do ácido zoledrônico). A medida de desfecho primário foi a demonstração de não-inferioridade de tempo ao primeiro evento relacionado ao esqueleto (*SRE*) conforme comparação ao ácido zoledrônico. Medidas de desfecho secundário incluíram superioridade de tempo ao primeiro *SRE*, superioridade de tempo ao primeiro e subsequente *SRE*, e sobrevida global. Um *SRE* foi definido como qualquer um dos seguintes: fratura patológica (vertebral ou não-vertebral), terapia de radiação aos ossos (incluindo o uso de radioisótopos), cirurgia dos ossos ou compressão da medula espinal.

Neste estudo, a randomização foi estratificada por intenção de realizar (sim ou não) transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico (*PBSC*), o agente anti-mieloma utilizado ou planejado para ser utilizado na terapia de primeira linha [baseado em terapia nova ou baseado em terapia não-nova (terapias novas incluem bortezomibe, lenalidomida e talidomida)], estágio no diagnóstico (Sistema Internacional de Estágio I ou II ou III), *SRE* anterior (sim ou não) e região (Japão ou outros países). Em ambos os braços de estudo, 54,5% dos pacientes pretendiam passar por transplante *PBSC* autólogo, 95,8% dos pacientes utilizaram/planejaram utilizar um agente anti-mieloma novo em terapia de primeira linha, e 60,7% dos pacientes tiveram *SRE* anterior. O número de pacientes em ambos os braços de estudo com *ISS* estágio I, estágio II e estágio III no diagnóstico foram de 32,4%, 38,2% e 29,3%, respectivamente.

Idade média era de 63 anos, 82,1% dos pacientes eram brancos e 45,6% dos pacientes eram mulheres. O número médio de doses administradas foi de 16 para XGEVA e 15 para ácido zoledrônico.

Em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, XGEVA foi não-inferior ao ácido zoledrônico em atrasar o tempo do primeiro SRE após a randomização (vide Figura 2 e Tabela 2).

Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier para tempo até o primeiro SRE durante o estudo

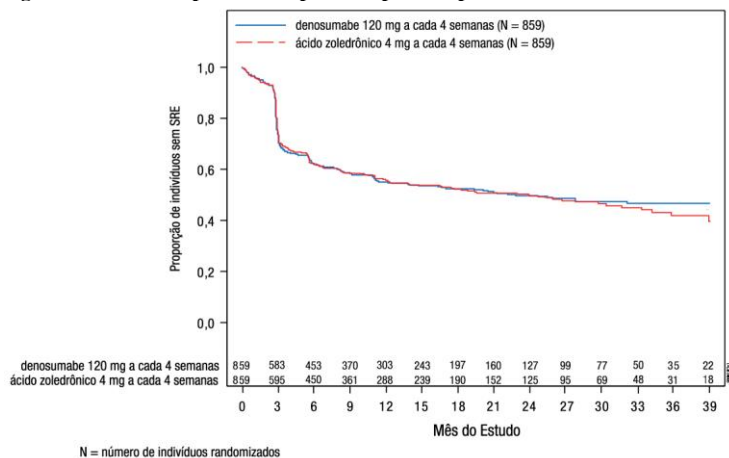


Tabela 2. Resultados de eficácia para XGEVA comparado ao ácido zoledrônico em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

	XGEVA (N = 859)	ácido zoledrônico (N = 859)
Primeiro SRE		
Número de pacientes que tiveram SREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Tempo médio para SRE (meses)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Razão de Risco (IC 95%)	0,98 (0,85, 1,14)	
Valor de p de não-inferioridade	0,010	
Valor de p * de superioridade	0,84	
Componentes do primeiro SRE		
Radiação aos ossos	47 (5,5)	62 (7,2)
Fratura patológica	342 (39,8)	338 (39,3)
Cirurgia dos ossos	37 (4,3)	48 (5,6)
Compressão da medula espinhal	6 (0,7)	4 (0,5)
Primeiro e subsequente SRE		
Número médio de eventos/pacientes	0,66	0,66
Razão de taxa (IC 95%)	1,01 (0,89, 1,15)	
Valor de p* de superioridade	0,84	
Taxa de morbidade esquelética por ano	0,61	0,62
Primeiro SRE ou HCM		
Tempo médio (meses)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Razão de risco (95% IC)	0,98 (0,85, 1,12)	
Valor de p	0,71	
Primeira radiação aos ossos		
Tempo médio (meses)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Razão de risco (95% IC)	0,78 (0,53, 1,14)	
Valor de p	0,19	

NE = não estimável

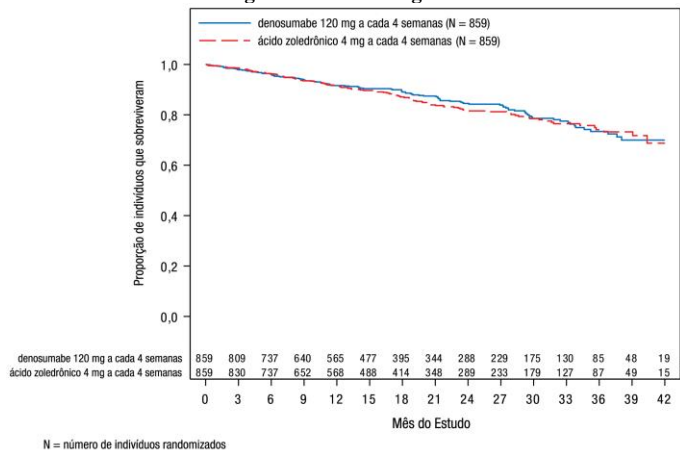
HCM = hipercalemia maligna

* p-valor ajustado apresentado

Sobrevida global e progressão da doença

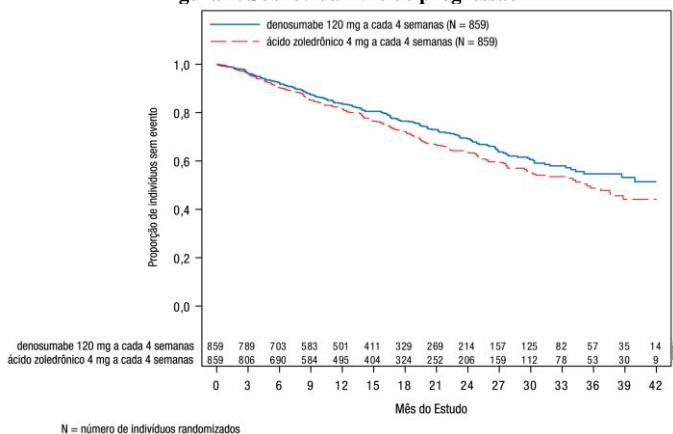
A razão de risco entre os grupos de tratamento de XGEVA e ácido zoledrônico e IC 95% para sobrevida global (OS) foi de 0,90 (0,70, 1,16) (vide Figura 3). A sobrevida livre de progressão (PFS) média (IC 95%) foi de 46,1 (34,3, não estimável) meses para o grupo de tratamento de XGEVA e 35,4 (30,2, não estimável) meses para o grupo de ácido zoledrônico (HR [IC 95%] de 0,82 [0,68, 0,99]; valor de p (multiplicidade não ajustada) = 0,036) (vide Figura 4).

Figura 3. Sobrevida global



N = número de indivíduos randomizados

Figura 4. Sobrevida livre de progressão



N = número de indivíduos randomizados

Efeito na dor

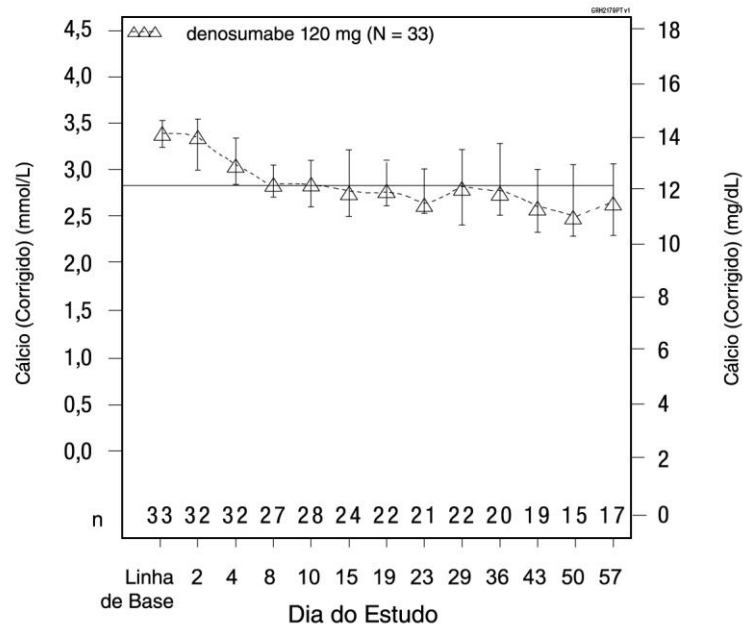
Para medidas de dor com base em *BPI-SF*, a estimativa pontual (IC 95%) da área sob a curva (ASC) média de piora dor, relacionada ao início, foi de -1,04 (-1,32, -0,77) para XGEVA e -0,69 (-0,95, -0,43) para ácido zoledrônico com uma estimativa pontual (IC 95%) para a diferença de tratamento de -0,35 (-0,73, 0,03) e $p = 0,072$, e a estimativa pontual (IC 95%) da ASC média do índice de intensidade de dor, relacionado ao início, foi de -0,72 (-0,92, -0,51) para XGEVA e -0,40 (-0,59, -0,20) para ácido zoledrônico, com uma estimativa pontual (IC 95%) para a diferença de tratamento de -0,32 (-0,60, -0,04) e $p = 0,024$, outras medidas demonstraram resultados similares entre XGEVA e ácido zoledrônico. XGEVA e ácido zoledrônico demonstraram resultados similares em tempo até, e proporção por visita para, redução de ≥ 2 pontos, aumento de ≥ 2 pontos e > 4 pontos no índice de pior dor.

Tratamento da hipercalemia associada à malignidade

A segurança e eficácia de XGEVA foi estudada em um ensaio clínico aberto de Fase 2, braço único (20070315) que recrutou 33 pacientes com hipercalemia associada à malignidade (com ou sem metástases ósseas) refratárias ao tratamento com bisfosfonato intravenoso⁵. Os pacientes receberam XGEVA por via subcutânea a cada 4 semanas com doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 do primeiro mês de terapia.

Neste estudo, a hipercalemia associada à malignidade refratária foi definida como cálcio corrigido de albumina $> 12,5$ mg/dL (3,1 mmol/L), apesar do tratamento com bisfosfonato intravenoso nos últimos 7-30 dias. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram uma resposta, definida como cálcio sérico corrigido (CSC) $\leq 11,5$ mg/dL (2,9 mmol/L), dentro do prazo de 10 dias após a administração de XGEVA. O XGEVA foi associado a diminuições rápidas e sustentadas no cálcio sérico na maioria dos pacientes, incluindo aqueles com ou sem metástases ósseas (vide Figura 5 e Tabela 3).

Figura 5. Cálcio sérico corrigido por visita (mediana e intervalo interquartil)



N = Número de indivíduos que receberam pelo menos 1 dose de denosumabe

n = Número de indivíduos que não tinham dados faltantes na linha de base e no ponto de tempo de interesse

Tabela 3: Resultados de eficácia em pacientes com hipercalcemia esquelética ou humoral de malignidade refratária ao tratamento com bisfosfonato intravenoso

	Número de pacientes avaliados para o desfecho	Número de pacientes com o desfecho	Proporção (%) (IC 95%)	KM estimado (mediana) (IC 95%)
Resposta no Dia 10 ^a	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	--
Resposta global em estudo	33	23	69,7 (51,3, 84,4)	--
Duração da resposta (dias) ^b	23	10	--	104 (9,0, Não Estimável)
Resposta completa no Dia 10 ^c	33	12	36,4 (20,4, 54,9)	--
Resposta completa global em estudo	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	--
Duração da resposta completa ^d	21	14	--	34 (1,0, 134,0)

^a CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L)

^b Número de dias desde a ocorrência da primeira resposta até a última CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L)

^c CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L)

^d Número de dias desde a ocorrência da primeira resposta completa até a última CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,70 mmol/L)

Referências

1. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010;28(35):5132-9.
2. Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29(9):1125-32.

3. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.
4. Lipton A, Siena S, Rader M, et al. Comparison of denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: An integrated analysis of 3 pivotal trials. 35th ESMO Congress. Abstract 1249P. Presented October 10, 2010.
5. Hu MI, et al. Denosumab for Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3144–3152, 2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que tem como alvo de ligação, com alta afinidade e especificidade, o ligante RANK (RANKL), impedindo que este ative seu único receptor, RANK, encontrado na superfície de osteoclastos e seus precursores. O RANKL está presente na forma de proteína transmembrana ou solúvel e é essencial para a formação, a função e a sobrevivência dos osteoclastos, o único tipo de célula responsável pela reabsorção óssea. O aumento da atividade dos osteoclastos estimulado por esse ligante é um importante mediador de destruição dos ossos na doença óssea, em tumores metastáticos e no mieloma múltiplo. A prevenção da interação do RANK com seu ligante (RANKL) resulta na queda do número e da função dos osteoclastos e, portanto, na redução da reabsorção, liberação de cálcio esquelético e da destruição óssea induzida pelo câncer.

Farmacodinâmica

Em um estudo de Fase II de pacientes com câncer de mama e metástases ósseas sem tratamento anterior com bisfosfonatos intravenosos (IVs), o uso de doses subcutâneas (SCs) de XGEVA, de 120 mg a cada 4 semanas, produziu rápida redução dos marcadores de reabsorção óssea (NTx urinário [uNTx]/creatinina [Cr] e CTx sérico), resultando na diminuição mediana de 82% na relação uNTx/Cr no período de uma semana. As reduções dos marcadores de turnover ósseo se mantiveram, com medianas de uNTx/Cr de 74% a 82% das semanas 2 a 25 semanas, com uso contínuo de 120 mg a cada 4 semanas. Em 2.075 pacientes com câncer avançado (de mama, de próstata, mieloma múltiplo ou outros tumores sólidos) tratados com XGEVA em estudos de Fase III, observaram-se, após 3 meses de tratamento, reduções medianas de cerca de 80% em uNTx/Cr em relação aos valores iniciais.

Da mesma forma, em pacientes com câncer avançado e metástases ósseas (inclusive aqueles com mieloma múltiplo e doenças ósseas) que após tratamento com bisfosfonatos IVs ainda apresentavam níveis de uNTx/Cr > 50 nM/mm, a administração de múltiplas doses de XGEVA por via subcutânea a cada 4 ou 12 semanas produziu, após 3 e 6 meses de tratamento, redução de cerca de 80% em uNTx/Cr com relação aos valores iniciais. De modo geral, 97% dos pacientes dos grupos de XGEVA apresentaram pelo menos um valor de uNTx/Cr < 50 nM/mm até a 25ª semana do estudo.

Em um estudo de fase III de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que receberam doses SC de XGEVA 120 mg a cada 4 semanas (Q4W), reduções médias em uNTx/Cr de aproximadamente 75% foram observadas na semana 5. Reduções nos marcadores de movimento ósseo foram mantidos, com reduções médias de 74% a 79% para uNTx/Cr da semana 9 a 49 de dosagem contínua de 120 mg Q4W.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, não se observou anticorpos neutralizantes de XGEVA. Em um imunoenensaio sensível, < 1% dos pacientes tratados com denosumabe apresentou resultados positivos para anticorpos não neutralizantes de ligação. Nesse ensaio também não houve evidência de toxicidade nem de alteração na farmacocinética ou na resposta farmacodinâmica a XGEVA.

Farmacocinética

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade foi de 62% e o denosumabe apresentou farmacocinética não linear em uma grande faixa de doses, mas houve aumentos mais ou menos proporcionais à dose na exposição a 60 mg (ou 1 mg/kg) ou mais. Com o uso de múltiplas doses de 120 mg a cada 4 semanas, observou-se acúmulo de cerca de duas vezes nas concentrações séricas do denosumabe, atingindo-se o estado de equilíbrio por volta dos 6 meses, em consonância com uma farmacocinética independente do tempo. Em pacientes com mieloma múltiplo que receberam 120 mg a cada 4 semanas, a média nos níveis variaram em menos de 8% entre os meses 6 e 12. No estado de equilíbrio, a concentração sérica mínima média foi de 20,6 µg/mL (variação: 0,456 µg/mL a 56,9 µg/mL). Nos indivíduos que interromperam as doses de 120 mg a cada 4 semanas, a meia-vida média foi de 28 dias (variação: 14 a 55 dias).

Realizou-se uma análise farmacocinética populacional para avaliar os efeitos das características demográficas. Essa análise não mostrou diferença significativa de farmacocinética no que se refere a idade (18 a 87 anos), raça, peso corporal (36 kg a 174 kg) ou entre pacientes com tumores sólidos e mieloma múltiplo. A farmacocinética e a farmacodinâmica do denosumabe foram semelhantes em homens e mulheres e nos pacientes que migraram do tratamento com bisfosfonatos IVs.

Populações especiais de pacientes

Idosos (a partir de 65 anos)

Aparentemente a idade não afetou a farmacocinética do denosumabe, segundo análise farmacocinética da população de pacientes de 18 a 87 anos.

Crianças e adolescentes (até 18 anos)

A farmacocinética de denosumabe não foi avaliada em pacientes pediátricos.

Raça

A farmacocinética do denosumabe não foi influenciada pelo fator raça entre os pacientes tratados com esse medicamento.

Insuficiência renal

Em um estudo com 55 pacientes sem câncer avançado, porém com função renal de diferentes graus, incluindo pacientes em diálise, o grau de insuficiência renal não afetou a farmacocinética nem a farmacodinâmica do denosumabe. Portanto, no caso de insuficiência renal não é necessário fazer ajustes de dose.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do denosumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade clinicamente significativa à denosumabe ou qualquer componente de XGEVA.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipocalcemia

Em estudos clínicos de pacientes com câncer avançado tratados com XGEVA ou ácido zoledrônico, a hipocalcemia foi mais frequente no grupo de XGEVA (9,6%) em comparação com o do ácido zoledrônico (5,0%). Além disso, observaram-se com maior frequência reduções nos níveis séricos de cálcio de grau 3 e 4 entre os tratados com XGEVA em comparação aos que receberam o ácido zoledrônico.

Hipocalcemia preexistente deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com XGEVA. 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 XGEVA. Recomenda-se o monitoramento dos níveis de cálcio durante o tratamento, principalmente nas primeiras semanas de início do tratamento.

No período pós-comercialização, houve relato de hipocalcemia sintomática grave (ver “**REAÇÕES ADVERSAS**”). No caso de hipocalcemia, pode ser necessária suplementação de cálcio adicional durante um período curto (ver “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

XGEVA pode causar hipocalcemia sintomática grave e casos fatais foram relatados.

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 (ver “**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 XGEVA em estudos clínicos.

Recomenda-se um exame dentário com odontologia preventiva apropriada antes do tratamento com XGEVA, principalmente em pacientes com fatores de risco para ONM. Deve-se manter boas práticas de higiene oral durante o tratamento com XGEVA.

Durante o tratamento, se possível, os procedimentos dentários invasivos devem ser evitados. 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 já desenvolveram a doença durante o tratamento com XGEVA devem receber cuidados de um cirurgião-dentista ou de um cirurgião buco-maxilo-facial. Nos pacientes que desenvolvem ONM durante o tratamento com XGEVA, 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 em pacientes recebendo XGEVA. Fraturas femorais atípicas podem ocorrer com mínimo ou nenhum trauma nas regiões subtrocantérias 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, hipofosfatemia) e com o uso de alguns medicamentos (por exemplo bisfosfonatos, glicocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Esses eventos também ocorreram sem terapia anti-reabsortiva. Durante o tratamento com XGEVA 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 ósseo de células gigantes 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 ósseo de células gigantes e pacientes com esqueletos em crescimento tratados com XGEVA de semanas a meses após a descontinuação do tratamento (populações de pacientes para as quais XGEVA não está indicado). 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 (ver “**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 XGEVA, particularmente em pacientes com fatores de risco tais como osteoporose ou fraturas anteriores.

Aconselhar os pacientes a não interromper o tratamento com XGEVA sem o aconselhamento de seu médico. Quando o tratamento com XGEVA é descontinuado, avaliar o risco do paciente individual para fraturas vertebrais.

Medicamentos com o mesmo princípio ativo

XGEVA contém o mesmo princípio ativo de Prolia® (denosumabe). Os pacientes tratados com XGEVA não devem receber Prolia.

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.

Populações especiais

Gravidez e lactação

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de XGEVA durante a gravidez.

XGEVA não é recomendável para mulheres grávidas. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante o tratamento com XGEVA e por no mínimo 5 meses após o tratamento.

Em exposições a *AUC* (área sob a curva) 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 *AUC* 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 *AUC* 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.

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.

Categoria C para gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista.

Pediátricos

A segurança e a eficácia do XGEVA em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. XGEVA não é recomendado para uso em pacientes pediátricos. 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 indicações não aprovadas [vide acima "**Hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com tumor ósseo de células gigantes e em pacientes com esqueletos em crescimento**"].

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizou nenhum estudo formal sobre interação medicamentosa com XGEVA.

Em estudos clínicos, XGEVA foi administrado em combinação com tratamento padrão anticâncer em indivíduos previamente tratados com bisfosfonatos (ver "**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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

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

Deve-se manter o frasco-ampola em sua embalagem original até o momento de uso do produto, a fim de protegê-lo da luz direta.

Não agite o produto.

Prazo de validade: 36 meses.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Solução límpida, de incolor a ligeiramente amarelada. Pode conter pequenas quantidades de partículas proteicas 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

Posologia

Eventos relacionados ao esqueleto – A dose recomendada de XGEVA é de 120 mg, administrados como injeção subcutânea na coxa, no abdome ou no braço, uma vez a cada 4 semanas.

Hipercalemia associada à malignidade – A dose recomendada de XGEVA 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.

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 XGEVA 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.

Populações

Crianças

A segurança e eficácia de XGEVA não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. XGEVA não é recomendado para uso nesses pacientes.

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 RANK ligante (alvo da terapia com denosumabe) foi associada à inibição do crescimento ósseo, placas de crescimento alteradas e inibição da erupção da dentição; estas alterações foram parcialmente reversíveis após a interrupção da inibição de RANKL. Portanto, o tratamento com denosumabe pode prejudicar o crescimento ósseo de crianças com placas de crescimento abertas e inibir a erupção da dentição.

Idosos

De modo geral, não se constataram diferenças de eficácia e de segurança em pacientes jovens e idosos. Estudos clínicos controlados de XGEVA no tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes com mais de 65 anos de idade revelaram eficácia e segurança semelhantes em pacientes jovens e idosos. Com base nos dados de segurança e eficácia disponíveis, não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (ver “**Farmacocinética**”).

Insuficiência renal

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Em estudos clínicos de indivíduos 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 de cálcio e a absorção adequada de cálcio e vitamina D em pacientes com insuficiência renal grave ou que estão em diálise (ver “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de XGEVA em pacientes com insuficiência hepática não foram estudadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização com XGEVA são apresentadas abaixo:

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

Reações muito comuns (> 1/10): hipocalcemia^{1,2}, dispneia, dor musculoesquelética².

Reações comuns (> 1/100 a < 1/10): hipofosfatemia, diminuição do apetite, osteonecrose de mandíbula^{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 e anemia.

Reações incomuns (> 1/1.000 a < 1/100): hipercalcemia após descontinuação do tratamento em pacientes com tumor ósseo de células gigantes¹ (população de pacientes para a qual XGEVA não está indicado), fratura femoral atípica^{1,2}.

Reações raras (> 1/10.000 a < 1/1.000): hipersensibilidade ao fármaco², hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com esqueleto em crescimento, múltiplas fraturas vertebrais após a descontinuação do tratamento¹.

¹ Ver “**ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**”.

² Ver “**Descrição de eventos adversos selecionados**”.

Descrição de eventos adversos selecionados

Reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos em pacientes com neoplasias malignas avançadas envolvendo osso, eventos de hipersensibilidade a medicamentos foram raramente relatados em indivíduos tratados com XGEVA. No período pós-comercialização, a hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, foram relatadas.

Hipocalcemia grave

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 III controlados-ativo em pacientes com neoplasias avançadas envolvendo osso, a ONM foi confirmada em 1,8% dos pacientes no grupo XGEVA (exposição mediana de 12,0 meses; intervalo de 0,1 a 40,5) e em 1,3% dos pacientes no grupo do ácido zoledrônico. Os estudos em pacientes com câncer de mama ou próstata incluíram uma fase de extensão de tratamento com XGEVA (exposição global mediana de 14,9 meses; intervalo de 0,1 a 67,2). A incidência ajustada paciente-ano (número de eventos por 100 pacientes-anos) de ONM foi 1,1% 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 (intervalo: 4 a 53).

Em um estudo clínico de fase III, duplo-cego, controlado por ativo em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (população de pacientes a qual XGEVA não é indicado), ONM foi confirmada em 4,1% dos pacientes no grupo XGEVA (exposição mediana de 15,8 meses; intervalo 1 a 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 (número de eventos por 100 pacientes-anos) de ONM confirmada no grupo XGEVA (exposição média de 19,4 meses; variação de 1 a 52), foi de 2,0% durante o primeiro ano de tratamento, 5,0% no segundo ano e 4,5% por ano posteriormente. O tempo mediano para ONM foi de 18,7 meses (intervalo: 1 a 44).

Em um estudo clínico de fase III, controlado por placebo, com uma fase de tratamento de extensão para avaliar XGEVA para a prevenção de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata não metastático (uma população de pacientes para a qual XGEVA não é indicado), com exposição mais longa ao tratamento de até 7 anos, a incidência ajustada por paciente-ano (número de eventos por 100 pacientes-anos) de ONM confirmada foi de 1,1% durante o primeiro ano de tratamento, 3,0% no segundo ano e 7,1% por ano posteriormente.

Fratura Femoral Atípica

No programa de estudos clínicos, a fratura femoral atípica foi incomumente notificada em pacientes tratados com XGEVA 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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/servicos/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdosagem em estudos clínicos com seres humanos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0244.0009

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 15/10/2018.



XGE_SOL_VPS_03-3