



# EVENITY<sup>®</sup>

(romosozumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável

90 mg/mL

**EVENTITY®**  
**romosozumabe**

#### APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 90 mg/ml em embalagens com 2 seringas preenchidas com 1,17 ml.

#### USO SUBCUTÂNEO

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

	<b>90 mg/mL</b>
romosozumabe.....	105 mg
Excipientes: cálcio, acetato, sacarose, polissorbato 20, água para injetáveis e hidróxido de sódio a pH de 5,2.....	q.s.

### ATENÇÃO: POTENCIAL RISCO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO, DERRAME E MORTE CARDIOVASCULAR

EVENTITY pode aumentar o risco de infarto do miocárdio, derrame, e morte cardiovascular [vide **Advertências e Precauções**]. EVENTITY não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior. Considere se os benefícios superam os riscos em pacientes com outros fatores cardiovasculares de risco. Se o paciente apresentar infarto do miocárdio ou derrame durante o tratamento, EVENTITY deverá ser descontinuado.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

EVENTITY é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível.

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

###### Tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa

**O Estudo 1 (ARCH, controlado por alendronato)** foi um estudo randomizado, duplo cego, controlado por alendronato, de 4093 mulheres na pós-menopausa com idades entre 55 e 90 anos (idade média de 74,3 anos), com acompanhamento médio de 33 meses.

Os valores médios basais do T score da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral foram -2,96, - 2,80 e - 2,90, respectivamente, 96,1% das mulheres apresentaram fratura vertebral no momento basal e 99,8% das mulheres apresentaram fratura anteriormente. As mulheres foram randomizadas (1:1) para receber injeções subcutâneas mensais de EVENTITY (N = 2046) ou alendronato semanal oral (N = 2047) durante 12 meses, com suplementação diária de cálcio e vitamina D. Depois de um período de 12 meses de tratamento, as mulheres nos dois grupos passaram a receber alendronato e permaneceram sem saber qual havia sido o tratamento na fase inicial do estudo (fase cega). A análise primária foi realizada quando todas as mulheres completaram a consulta do mês 24 do estudo e as fraturas clínicas foram confirmadas para pelo menos 330 mulheres, que ocorreram após um período médio de 33 meses do estudo.

Os desfechos primários de eficácia primária foram a incidência de uma nova fratura vertebral até o mês 24 e a incidência de fratura clínica (definida como a composição de fratura não vertebral e fratura vertebral clínica) na análise primária. Os desfechos secundários de eficácia incluíam a incidência de fraturas não vertebrais, fraturas do quadril e fraturas não vertebrais maiores na análise primária e alteração percentual dos níveis basais de DMO na coluna lombar, quadril total e colo femoral no mês 12 e no mês 24.

###### Efeito sobre novas fraturas vertebrais e clínicas

O EVENTITY reduziu a incidência de nova fratura vertebral em 24 meses e de fratura clínica depois de uma média de 33 meses. O número de pacientes que apresentaram fratura vertebral e clínica foi consistentemente menor no grupo do EVENTITY em períodos pré-especificados. Consulte a Tabela 1 para obter dados completos.

Tabela 1 O efeito do EVENITY sobre a incidência e o risco de novas fraturas vertebrais e clínicas

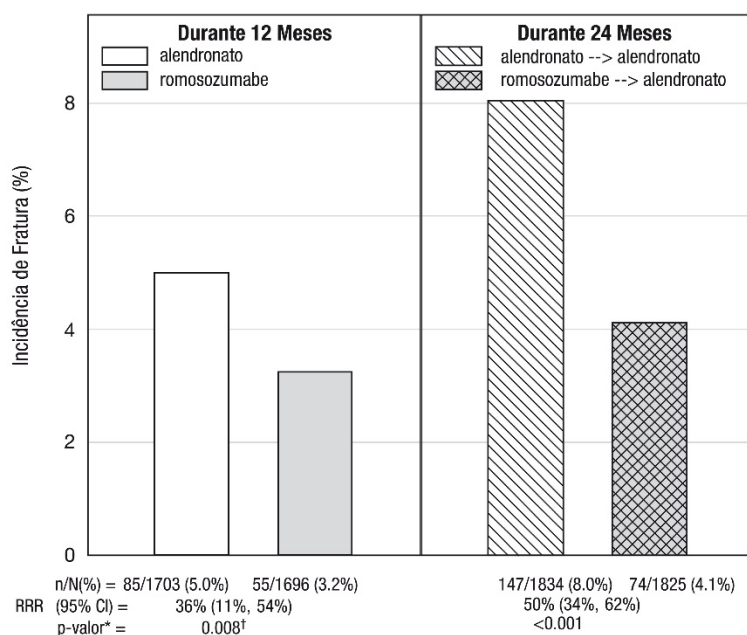
	alendronato/alendronato (N = 2.047) n/N1 (%)	romosozumabe/ alendronato (N = 2046) n/N1 (%)	Redução de risco absoluto (%) (95% IC) <sup>a</sup>	Redução de risco relativo (%) (95% IC) <sup>b</sup>	Valor de p nominal <sup>c</sup>	Valor de p ajustado <sup>d</sup>
<b>Até o mês 12</b>						
Nova fratura vertebral	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51, 3,17)	36 (11, 54)	0,008	NA <sup>e</sup>
Fratura clínica	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5, 3,1)	28 (4, 46)	0,027	NA <sup>e</sup>
<b>Até o mês 24</b>						
Nova fratura vertebral	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50, 5,57)	50 (34, 62)	< 0,001	< 0,001
Fratura clínica	197/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	2,7 (0,8, 4,5)	26 (9, 41)	0,005	NA <sup>e</sup>
<b>Depois de uma média de 33 meses</b>						
Fratura clínica	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	NA	27 (12, 39)	< 0,001	< 0,001

Para uma nova fratura vertebral, N1 = Número de pacientes no conjunto de análise primária para fraturas vertebrais.

- A redução do risco absoluto é baseada no método de Mantel-Haenszel (nova fratura vertebral) ou no método de peso inverso (fratura clínica), que é ajustado para faixa etária, T score do quadril total no momento basal ( $\leq -2,5$ ,  $> -2,5$ ) e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- A redução do risco relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel, ajustado para faixa etária, T-score de quadril total no momento basal ( $\leq -2,5$ ,  $> -2,5$ ) e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox, ajustado para faixa etária, T-score de quadril total e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal (fratura clínica).
- O valor de p é baseado no modelo de regressão logística (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos de Cox (fratura clínica), ajustado para faixa etária, T-score de quadril total no momento basal e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- Os valores de p ajustados são baseados no procedimento de Hochberg e devem ser comparados a um nível de significância de 0,05.
- NA: O desfecho não faz parte da estratégia de teste sequencial e, portanto, o ajuste do valor de p não é aplicável.

O EVENITY por 12 meses, seguido por alendronato por 12 meses, demonstrou um efeito persistente na redução da incidência de novas fraturas vertebrais (consulte a Figura 1).

Figura 1. Efeito do EVENITY sobre a incidência de novas fraturas vertebrais até o Mês 12 e o Mês 24



N = Número de indivíduos na análise primária sujeitos a fratura vertebral

n = Número de indivíduos que sofreram uma fratura

A Redução do Risco Relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel ajustado para a idade, T-score do quadril total ( $\leq -2,5$ ,  $> -2,5$ ), e presença de fraturas vertebrais severas na linha de base.

\*os p-valor são baseados em modelos separados de regressão logística ajustados para a idade estratificada, T-score do quadril total na linha de base e presença de fratura vertebral severa na linha de base.

<sup>†</sup>p-valor não apresenta significância estatística ajustada por multiplicidade

GR12357T.11

#### Efeito em outros tipos/grupos de fraturas

O EVENITY reduziu significativamente a incidência de fratura não vertebral depois de um acompanhamento médio de 33 meses. O EVENITY reduziu o número de pacientes que apresentaram fratura não vertebral, fratura do quadril e fraturas não vertebrais maiores, em comparação com alendronato, consistentemente em períodos pré-especificados. Consulte a Tabela 2 para obter dados completos.

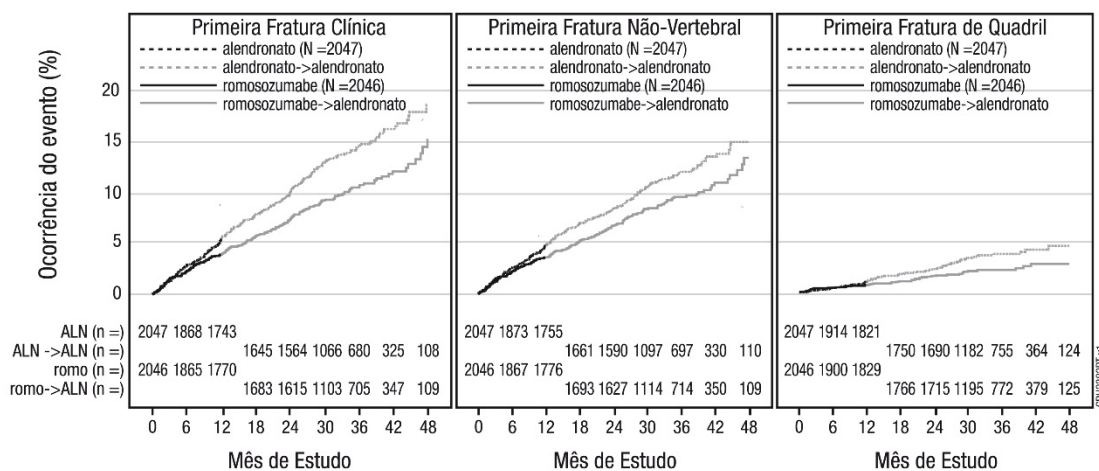
**Tabela 2 Efeito do EVENTITY sobre a incidência e o risco de fraturas**

	alendronato/alendronato (N = 2.047) n/N1 (%)	romosozumabe/ alendronato (N = 2046) n/N1 (%)	Redução de risco absoluto (%) (95% IC) <sup>a</sup>	Redução de risco relativo (%) (95% IC) <sup>b</sup>	Valor de p nominal <sup>c</sup>	Valor de p ajustado <sup>d</sup>
<b>Até o mês 12</b>						
Fratura não vertebral	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1, 2,6))	26 (-1, 46)	0,057	ND <sup>f</sup>
Fratura no quadril	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3, 9)	36 (-26, 67)	0,19	NA <sup>f</sup>
<b>Até o mês 24</b>						
Fratura não vertebral	159/2047 (7,8)	129/2046 (6,3)	1,6 (-0,1, 3,3)	19 (-2, 36)	0,074	NA <sup>f</sup>
Fratura no quadril	43/2047 (2,1)	31/2046 (1,5)	0,6 (-0,2, 1,4)	28 (-15, 54)	0,17	NA <sup>f</sup>
<b>Depois de uma média de 33 meses</b>						
Fratura não vertebral	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	NA	19 (1, 34)	0,037	0,04
Fratura no quadril	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	NA	38 (8, 58)	0,015	NA <sup>f</sup>
Fratura importante não vertebral <sup>e</sup>	196/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	NA	27 (10, 41)	0,004	NA <sup>f</sup>

- A redução do risco absoluto é baseada no método de peso inverso (fratura clínica) ajustado para faixa etária, T-score de quadril total no momento basal ( $\leq -2,5$ ,  $> -2,5$ ) e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- A redução do risco relativo é baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox, com ajuste para faixas etárias, T-score do quadril total no momento basal e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- Valor de p baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox e ajustado para faixa etária, T-score de quadril total e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- O valor de p ajustado é baseado na função de Lan-DeMets e deve ser comparado a um nível de significância de 0,05.
- Pélvis, fêmur distal, tibia proximal, costelas, úmero proximal, antebraço e quadril, fratura do quadril, várias fraturas vertebrais novas ou agravadas e fratura clínica vertebral.
- NA: O desfecho não faz parte da estratégia de teste sequencial e, portanto, o ajuste do valor de p não é aplicável.

As estimativas de Kaplan Meier da incidência cumulativa de fratura clínica, fratura não vertebral e fratura do quadril ao longo do tempo são mostradas na Figura 2 abaixo.

**Figura 2. Incidência cumulativa de fraturas clínicas, não vertebrais e fratura do quadril**



N = Número de indivíduos randomizados

n = Número de indivíduos em risco por evento no tempo de interesse

#### Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

O EVENTITY aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, em comparação com o alendronato, no mês 12. No mês 24, o tratamento de 12 meses com EVENTITY, seguido de tratamento de 12 meses com o alendronato aumentou significativamente a DMO, em comparação com o alendronato sozinho por 24 meses na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral. O aumento da DMO com o EVENTITY em comparação ao alendronato observado no mês 12 foi mantido no mês 24 (consulte a Tabela 3).

**Tabela 3 Mudança percentual média na DMO dos níveis basais até o mês 12 e o mês 24**

	<b>alendronato</b> Média (95% IC) N = 2047	<b>romosozumabe</b> Média (95% IC) N = 2046	<b>Diferença de tratamento do alendronato</b>
<b>No Mês 12</b>			
Coluna lombar	5,0 (4,73, 5,21)	13,7 (13,36, 13,99)	8,7 <sup>a</sup> (8,31, 9,09)
Quadril total	2,8 (2,67, 3,02)	6,2 (5,94, 6,39)	3,3 <sup>a</sup> (3,03, 3,60)
Pescoço femoral	1,7 (1,46, 1,98)	4,9 (4,65, 5,23)	3,2 <sup>a</sup> (2,90, 3,54)
	<b>alendronato/alendronato</b> Média (95% IC) N = 2047 <sup>a</sup>	<b>romosozumabe/alendronato</b> Média (95% IC) N = 2046 <sup>a</sup>	<b>Diferença de tratamento do alendronato/alendronato</b>
<b>No Mês 24</b>			
Coluna lombar	7,2 (6,90, 7,53)	15,3 (14,89, 15,69)	8,1 <sup>a</sup> (7,58, 8,57)
Quadril total	3,5 (3,23, 3,68)	7,2 (6,95, 7,48)	3,8 <sup>a</sup> (3,42, 4,10)
Pescoço femoral	2,3 (1,96, 2,57)	6,0 (5,69, 6,37)	3,8 <sup>a</sup> (3,40, 4,14)

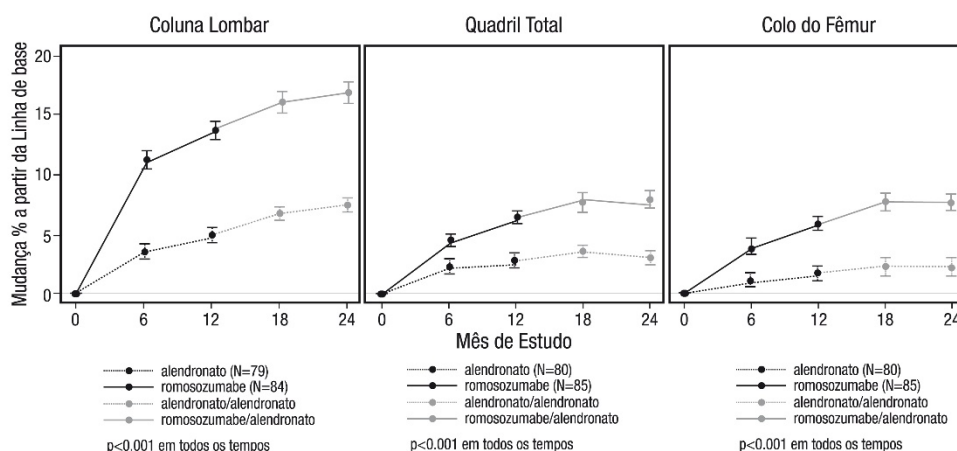
a. Valor de-P < 0,001 com base em um modelo ANCOVA com ajuste para tratamento, faixa etária, presença de fratura vertebral grave nos níveis basais, valor de DMO nos níveis iniciais, tipo de máquina e valor de DMO de níveis basais por interação de tipo de máquina

Um total de 167 pacientes participaram do subgrupo de imagem (conforme medido por densitometria) do subestudo Imaging e PK/BTM/Biomarker. O EVENTITY resultou em aumentos progressivos da DMO em comparação ao momento basal já no Mês 6. As diferenças de DMO entre os grupos do EVENTITY e do alendronato continuaram a aumentar no mês 12. Depois da transição para alendronato após o tratamento de 12 meses com EVENTITY, as diferenças de DMO entre os grupos EVENTITY-alendronato e alendronato-alendronato continuaram a aumentar no mês 18 e foram mantidas no mês 24 (consulte a Figura 3).

Foram observados efeitos consistentes da DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, independentemente da idade área geográfica e DMO no momento basal.

As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento aos 6 meses foram 7,6% na coluna lombar, 2,2% no quadril total e 2,9% no colo femoral. As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento aos 12 meses foram 8,9% na coluna lombar, 3,7% no quadril total e 4,1% no colo femoral. Aos 18 meses, depois da transição para alendronato e depois de 12 meses de tratamento com EVENTITY, as diferenças entre os grupos de tratamento EVENTITY-alendronato e alendronato-alendronato foram de 9,3% na coluna lombar, 4,3% no quadril total e 5,4% no colo femoral. Aos 24 meses, o grupo EVENTITY-alendronato manteve ganhos na DMO em comparação com o grupo alendronato-alendronato, com diferenças de tratamento de 9,4% na coluna lombar, 4,3% no quadril total e 5,3% no pescoço femoral.

**Figura 3. Alteração percentual na DMO na coluna lombar, quadril total e pescoço femoral com relação aos níveis basais durante 24 meses**



N = Número de indivíduos randomizados recrutados no sub-estudo com informações na linha de base e pelo menos 1 visita após no mês 6 ou 18  
n = Número de indivíduos com dados avaliáveis no tempo de interesse.

As estimativas pontuais, 95% de intervalo de confiança, e p-valor são baseados no modelo ANCOVA ajustado para tratamento, presença de fratura vertebral severa na linha de base, valor da DMO na linha de base, tipo de densitometro, e interação da DMO com o tipo de máquina na linha de base. p-valor é para diferença no efeito do tratamento. Valores faltantes são colocados considerando o último valor não perdido pós-linha de base antes do valor faltante e dentro do período de tratamento.

GHZ384P1 v1

**O Estudo 2 (ARCH, controlado por placebo)** foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 7180 mulheres na pós-menopausa com idades entre 55 e 90 anos (idade média de 70,9 anos). Os scores T médios no momento basal da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral foram -2,72, -2,47 e -2,75, respectivamente, e 18,3% das mulheres apresentaram fratura vertebral.

As mulheres foram randomizadas para receber injeções subcutâneas de EVENITY (N = 3589) ou de placebo (N = 3591) uma vez por mês por 12 meses, com suplementação diária de cálcio e de vitamina D. Depois de um período de tratamento de 12 meses, as mulheres dos dois grupos fizeram a transição para denosumabe subcutâneo 60 mg (aberto) a cada 6 meses durante 12 meses, enquanto permaneciam sem saber qual tratamento haviam recebido no início do estudo (duplo-cego).

Os desfechos co-primários de eficácia foram a incidência de novas fraturas vertebrais até o mês 12 e até o mês 24. Os desfechos secundários de eficácia incluíram a incidência de fraturas clínicas (todas as fraturas sintomáticas, incluindo fraturas não vertebrais e vertebrais dolorosas), fraturas não vertebrais, fraturas vertebrais novas ou com piora, fraturas não vertebrais, fraturas do quadril e alteração percentual dos níveis basais de DMO na coluna lombar, quadril total e colo femoral e foram avaliados durante 24 meses.

#### Efeito sobre novas fraturas vertebrais e clínicas

O EVENITY reduziu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais até o mês 12 ( $p < 0,001$ ), conforme mostrado na Tabela 4. A redução do risco de fratura persistiu até o segundo ano em mulheres que receberam EVENITY durante o primeiro ano e fizeram a transição para o denosumabe, em comparação com as que fizeram a transição de placebo para o denosumabe (mês 24;  $p < 0,001$ ).

O EVENITY também reduziu significativamente a incidência de fraturas clínicas até o mês 12 (consulte a Tabela 4 e a Figura 5 para ver o tempo para a primeira fratura clínica).

O EVENITY reduziu significativamente a incidência de fraturas clínicas, em comparação ao placebo até o mês 12. A incidência de fraturas clínicas até o mês 12 foi de 2,5% em mulheres tratadas com placebo, em comparação a 1,6% nas mulheres tratadas com EVENITY e a redução no risco relativo foi de 36% (95% IC: 11, 54; valor de  $p = 0,008$ ). A incidência de fraturas clínicas até o mês 24 foi de 4,1% em mulheres que fizeram a transição do placebo para o denosumabe e 2,8% nas que fizeram a transição do EVENITY para o denosumabe, com uma redução de risco relativo de 33% (95% IC: 13, 48; valor nominal de  $p = 0,002$ ; valor de  $p$  ajustado = 0,096).

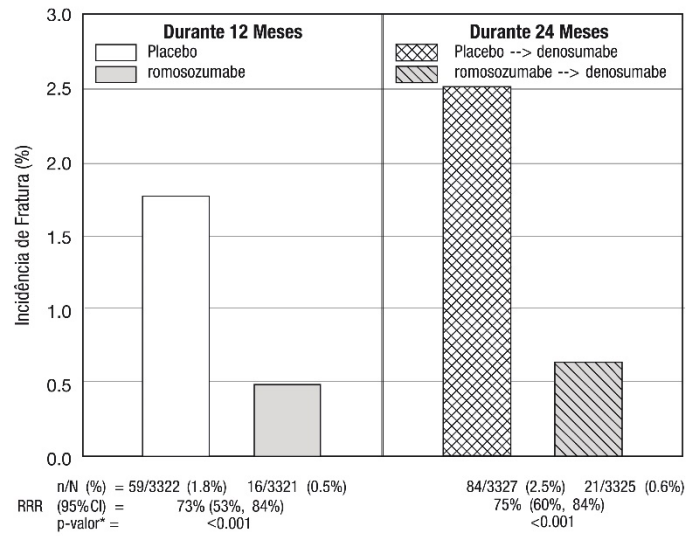
**Tabela 4. O efeito do EVENITY sobre a incidência e sobre o risco de novas fraturas vertebrais e clínicas até o Mês 12 e o Mês 24**

	Proporção de mulheres com fratura	Proporção de mulheres com fratura	Redução de risco absoluto (%) (95% IC) <sup>a</sup>	Redução de risco relativo (%) (95% IC) <sup>b</sup>	Valor de p nominal <sup>c</sup>	Valor de p ajustado <sup>d</sup>
	placebo (N = 3.591) n/N1 (%)	romosozumabe (N = 3589) n/N1 (%)				
<b>Até o mês 12</b>						
Nova fratura vertebral	59/3322 (1,8)	16/3321 (0,5)	1,30 (0,79, 1,80)	73 (53, 84)	< 0,001	< 0,001
Clínica	90/3591 (2,5)	58/3589 (1,6)	1,2 (0,4, 1,9)	36 (11, 54)	< 0,008	0,008
	<b>Placebo/denosumabe (%)</b>	<b>romosozumabe/denosumabe (%)</b>				
<b>Até o mês 24</b>						
Nova fratura vertebral	84/3327 (2,5)	21/3325 (0,6)	1,89 (1,30, 2,49)	75 (60, 84)	< 0,001	< 0,001
Clínica	147/3591 (4,1)	99/3589 (2,8)	1,4 (0,5, 2,4)	33 (13, 48)	0,002	0,096

Para uma nova fratura vertebral, N1 = Número de pacientes no conjunto de análise primária para fraturas vertebrais.

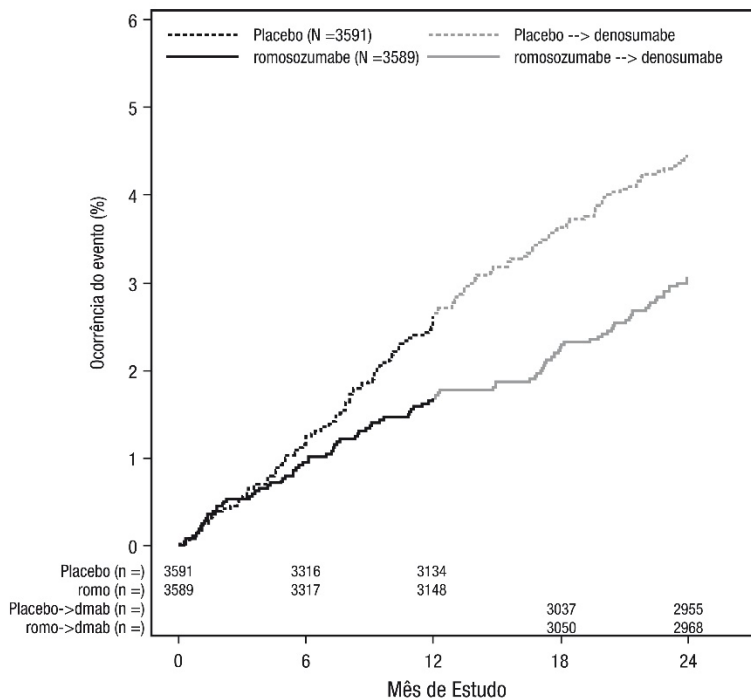
- A redução do risco absoluto é baseada no método de Mantel-Haenszel (nova fratura vertebral) ou no método de peso inverso (fratura clínica) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- A redução do risco relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (fratura clínica) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Valor de  $p$  baseado no modelo de regressão logística (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (fratura clínica) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Os valores de  $p$  ajustados são baseados no procedimento de Hochberg e no procedimento de teste de sequência fixa e devem ser comparados a um nível de significância de 0,05.

**Figura 4. Efeito do EVENITY sobre a incidência de novas fraturas vertebrais até o Mês 12 e o Mês 24**



N = Número de indivíduos em análise primária definidos para estruturas vertebrais  
 n = Número de indivíduos que sofreram uma fratura  
 A Redução do Risco Relativo (RRR) é baseada no método Mantel-Haenszel ajustado por idade e variáveis prevalentes de estratificação da fratura vertebral  
 \*p-valor são baseados em modelos separados de regressão logística ajustados para idade e variáveis prevalentes de estratificação de fratura vertebral.

**Figura 5. Incidência cumulativa de fraturas clínicas até o Mês 24**



N = Número de indivíduos randomizados  
 n = Número de indivíduos em risco por evento no tempo de interesse

**Efeito em outros tipos/grupos de fraturas**

Consulte a Tabela 5 para ver o efeito do EVENITY em outros tipos/grupos de fraturas até o Mês 24.

**Tabela 5. O efeito do EVENITY sobre a incidência e o risco de novas outras tipos/grupos de fraturas até o Mês 12 e o Mês 24**

	Proporção de mulheres com fratura		Redução de risco absoluto (%) (95% IC) <sup>a</sup>	Redução de risco relativo (%) (95% IC) <sup>b</sup>	Valor de p nominal <sup>c</sup>	Valor de p ajustado <sup>d</sup>
	placebo (N = 3.591) n/N1 (%)	romosozumabe (N= 3589) n/N1 (%)				
<b>Até o mês 12</b>						
Não vertebral	75/3591 (2,1)	56/3589 (1,6)	0,8 (0,1, 1,4)	25 (-5, 47)	0,096	0,096
Não-vertebral maior	55/3591 (1,5)	37/3589 (1,0)	0,6 (0,1, 1,2)	33 (-2, 56)	0,060	0,096
Vertebral nova ou com piora	59/3322 (1,8)	17/3321 (0,5)	1,3 (0,76, 1,8)	71 (51, 83)	< 0,001	0,096
Quadril	13/3591 (0,4)	7/3589 (0,2)	0,3 (0,0, 0,6)	46 (-35, 78)	0,18	0,18
Osteoporótica grande	63/3591 (1,8)	38/3589 (1,1)	0,9 (0,3, 1,5)	40 (10, 60)	0,012	NA <sup>e</sup>
Várias vertebrais novas/com piora	9/3322 (0,3)	1/3321 (<0,1)	0,24 (0,05, 0,4)	89 (13, 99)	0,011	NA <sup>e</sup>
	<b>placebo/denosumabe (%)</b>	<b>romosozumabe/denosumabe (%)</b>				
<b>Até o mês 24</b>						
Não vertebral	129/3591 (3,6)	96/3589 (2,7)	1,0 (0,2, 1,9)	25 (3, 43)	0,029	0,057
Não-vertebral maior	101/3591 (2,8)	67/3589 (1,9)	1,1 (0,3, 1,8)	33 (9, 51)	0,009	0,096
Vertebral nova ou com piora	84/3327 (2,5)	22/3325 (0,7)	1,86 (1,27, 2,5)	74 (58, 84)	< 0,001	0,096
Quadril	22/3591 (0,6)	11/3589 (0,3)	0,4 (0,0, 0,7)	50 (-4, 76)	0,059	0,12
Osteoporótica grande	110/3591 (3,1)	68/3589 (1,9)	1,2 (0,5, 2,0)	38 (16, 54)	0,002	NA <sup>e</sup>
Várias vertebrais novas/com piora	17/3327 (0,5)	1/3325 (<0,1)	0,48 (0,23, 0,7)	94 (56, 99)	< 0,001	NA <sup>e</sup>

Para desfechos de fratura vertebral, N1 = Número de pacientes no conjunto de análise primária para fraturas vertebrais.

- A redução do risco absoluto é baseada no método de Mantel-Haenszel (desfechos de fraturas vertebrais) ou no método de peso inverso (outros desfechos de fraturas), que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- A redução do risco relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel (desfechos de fraturas vertebrais) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (outros desfechos de fraturas), que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Valor de p baseado no modelo de regressão logística (desfechos de fraturas vertebrais) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (outros desfechos de fraturas) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Os valores de p ajustados são baseados no procedimento de Hochberg e no procedimento de teste de sequência fixa e devem ser comparados a um nível de significância de 0,05.
- NA: O desfecho não faz parte da estratégia de teste sequencial e, portanto, o ajuste do valor de p não é aplicável.

#### **Efeito na densidade mineral óssea (DMO)**

O EVENITY aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, em comparação com o placebo, no mês 12. Depois de 12 meses de tratamento, o EVENITY aumentou a DMO na coluna lombar em comparação aos níveis basais em 99% das mulheres na pós-menopausa. Noventa e dois por cento (92%) das mulheres tratadas com EVENITY atingiram pelo menos 5% de aumento com relação aos níveis basais de DMO na coluna lombar até o mês 12 e 68% ganharam 10% ou mais. Esses efeitos foram sustentados com a transição para outro tratamento de osteoporose. As mulheres que receberam o EVENITY por 12 meses seguido por denosumabe por 12 meses tiveram um aumento maior da DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral no mês 24, em comparação com as mulheres que receberam placebo por 12 meses, seguido por denosumabe por 12 meses (Tabela 6).

Foram observados efeitos consistentes da DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, independentemente da idade e da área geográfica e dos níveis basais de DMO.

**Tabela 6. Mudança percentual média na DMO dos níveis basais até o mês 12 e o mês 24**



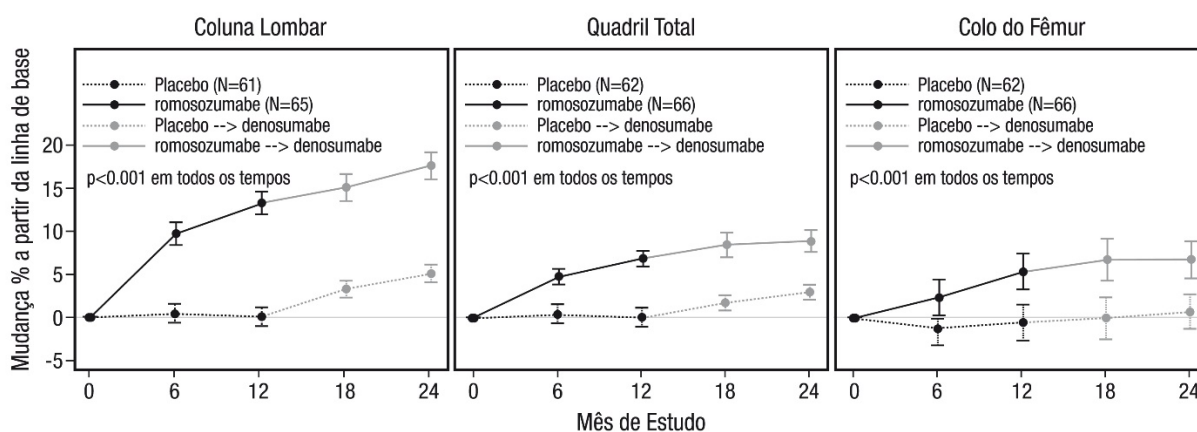
	<b>placebo</b> Média (95% IC) N = 3591 <sup>a</sup>	<b>romosozumabe</b> Média (95% IC) N = 3589 <sup>a</sup>	<b>Diferença de tratamento com relação ao placebo</b> Média (95% IC)
<b>No Mês 12</b>			
Coluna lombar	0,4 (0,2, 0,5)	13,1 (12,8, 13,3)	12,7 <sup>b</sup> (12,4, 12,9)
Quadril total	0,3 (0,1, 0,4)	6,0 (5,9, 6,2)	5,8 <sup>b</sup> (5,6, 6,0)
Pescoço femoral	0,3 (0,1, 0,5)	5,5 (5,2, 5,7)	5,2 <sup>b</sup> (4,9, 5,4)
	<b>placebo/denosumabe</b> Média (95% IC) N = 3591 <sup>a</sup>	<b>romosozumabe/denosumabe</b> Média (95% IC) N = 3589 <sup>a</sup>	<b>Diferença do tratamento com relação ao placebo/denosumabe</b>
<b>No Mês 24</b>			
Coluna lombar	5,5 (5,3, 5,7)	16,6 (16,3, 16,8)	11,1 <sup>b</sup> (10,8, 11,4)
Quadril total	3,2 (3,1, 3,3)	8,5 (8,3, 8,7)	5,3 <sup>b</sup> (5,1, 5,5)
Pescoço femoral	2,3 (2,1, 2,6)	7,3 (7,0, 7,5)	4,9 <sup>b</sup> (4,7, 5,2)

- a. Número de mulheres randomizadas  
b. Valor de  $p < 0,001$  com base em um modelo ANCOVA com ajuste para tratamento, faixa etária e níveis de fraturas vertebrais prevalentes, valor de DMO nos níveis basais, tipo de máquina e valor de DMO de níveis basais por interação de tipo de máquina

Nas mulheres em que a DMO foi avaliada no momento basal e a cada 6 meses, o EVENITY aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral em relação ao placebo nos meses 6 e 12. Depois da transição de EVENITY para denosumabe, a DMO continuou a aumentar até o mês 24. Em mulheres que fizeram a transição do placebo para o denosumabe, a DMO também aumentou com o uso de denosumabe. As diferenças da DMO alcançadas no mês 12 entre os pacientes que receberam EVENITY e os pacientes que receberam placebo foram mantidas, em geral, no mês 24, ao comparar pacientes que fizeram a transição de EVENITY para denosumabe com pacientes que fizeram a transição do placebo para o denosumabe (Figura 6).

As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento aos 6 meses foram 9,4% na coluna lombar, 4,3% no quadril total e 3,6% no colo femoral. As diferenças entre os grupos de tratamento depois de 12 meses foram 13,3% na coluna lombar, 6,9% no quadril total e 5,9% no colo femoral. Aos 18 meses, as mulheres que receberam o EVENITY, seguido por denosumabe, mantiveram ganhos de DMO em comparação com as mulheres que receberam placebo seguido por denosumabe, com diferenças de tratamento de 11,8% na coluna lombar, 6,8% no quadril total e 6,8% no colo femoral. Aos 24 meses, as mulheres que receberam o EVENITY, seguido por denosumabe, mantiveram ganhos em de DMO em comparação com as mulheres que receberam placebo seguido por denosumabe, com diferenças de tratamento de 12,6% na coluna lombar, 6,0% no quadril total e 6,0% no colo femoral.

**Figura 6. Alteração percentual na DMO na coluna lombar, quadril total e pescoço femoral com relação aos níveis basais durante 24 meses**



N = Número de indivíduos randomizados selecionados para os sub-estudos de avaliação pela DEXA da coluna lombar e femur proximal com dados coletados no início do estudo e pelo menos em uma visita pós-início.

As estimativas pontuais, 95% de intervalo de confiança, e p-valor são baseados no modelo ANCOVA ajustado para tratamento, presença de fratura vertebral severa na linha de base, valor da DMO na linha de base, tipo de densitometro, e interação da DMO com o tipo de máquina na linha de base. p-valor é para diferença no efeito do tratamento.

Valores faltantes são colocados considerando o último valor não perdido pós-linha de base antes do valor faltante e dentro do período de tratamento.

### **Histologia óssea e histomorfometria**

Um total de 154 amostras de biópsia de osso da crista transilíaca foram obtidas de 139 mulheres na pós-menopausa com osteoporose no mês 2, mês 12 e/ou mês 24. Das biópsias obtidas, 154 (100%) foram adequadas para histologia qualitativa e 138 (89,6%) foram adequadas para avaliação completa de histomorfometria quantitativa. Avaliações qualitativas de histologia das pacientes tratadas com EVENITY mostraram arquitetura óssea normal e qualidade em todos os momentos. Não houve evidência de osso reticulado, defeitos de mineralização ou fibrose de medular.

As avaliações de histomorfometria nas biópsias dos meses 2 e 12 compararam o efeito do EVENITY com placebo (15 amostras no mês 2 e 39 amostras no mês 12 no grupo EVENITY, 14 amostras no mês 2 e 31 amostras no mês 12 no grupo placebo). No mês 2, em mulheres tratadas com EVENITY, os índices histomorfométricos de formação óssea em superfícies trabeculares e endocorticais foram aumentados devido a um aumento significativo na formação baseada em modelagem, sem nenhum efeito significativo na formação remodeladora. Esses efeitos na formação óssea foram acompanhados por uma diminuição nos índices de reabsorção óssea. No mês 12, os índices de formação e de reabsorção óssea diminuíram com o EVENITY, enquanto o volume ósseo e a espessura trabecular e cortical foram aumentados. As biópsias obtidas no mês 24 compararam o efeito do EVENITY por 12 meses seguido por denosumabe por 12 meses (18 amostras) com placebo seguido por denosumabe (21 amostras). No mês 24, os índices de remodelação óssea foram baixos e semelhantes nos dois grupos, consistentes com os efeitos do denosumabe.

### **Tratamento de osteoporose em mulheres em transição do tratamento com bisfosfonato**

**O Estudo 3 (STRUCTURE)** foi um estudo randomizado, aberto de 436 mulheres na pós-menopausa nas idades de 56 a 90 anos (idade média de 71,5 anos) com a osteoporose em transição do tratamento com bisfosfonato para o EVENITY. Esse estudo avaliou a segurança e as alterações da DMO com densitometria durante 12 meses de tratamento com o EVENITY, comparado a 12 meses de tratamento com teriparatida. O estudo também avaliou a força do quadril estimada pela análise de elementos finitos (FEA, finite element analysis) em 12 meses, usando imagens quantitativas de tomografia computadorizada.

As mulheres inscritas tinham média de T-score basais da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral de -2,85, -2,24 e -2,46, respectivamente e um histórico de fratura não vertebral depois dos 50 anos de idade ou fratura vertebral em qualquer idade.

No mês 12, o EVENITY aumentou a DMO dos níveis basais em 9,8% (95% IC: 9,0, 10,5) na coluna lombar, 2,9% (95% IC: 2,5, 3,4) no quadril total e 3,2% (95% IC: 2,6, 3,8) no colo femoral. As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento em 12 meses em comparação com a teriparatida foram 4,4% (95% IC: 3,4, 5,4) na coluna lombar, 3,4% (95% IC: 2,8, 4,0) no quadril total e 3,4% no colo femoral (95% IC: 2,6, 4,2; valor de  $p < 0,0001$  para todas as comparações).

No mês 12, o EVENITY aumentou a força estimada com relação aos valores iniciais em 2,5% (95% IC: 1,7, 3,2) no quadril total. A diferença de tratamento na força estimada no quadril total no mês 12 em comparação com a teriparatida foi 3,2% (95% IC: 2,1, 4,3; valor de  $p < 0,0001$ ).

As reações adversas observadas nesse estudo geralmente foram consistentes com as observadas em mulheres que não fizeram a transição do tratamento com bisfosfonato.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Efeitos farmacodinâmicos**

O EVENITY tem um efeito duplo sobre o osso, aumentando a formação óssea e diminuindo a reabsorção óssea. Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, o EVENITY aumentou o marcador de formação óssea, peptídeo de terminal (P1NP) tipo 1 N no início do tratamento, com um aumento de pico de aproximadamente 145% em relação ao placebo, 2 semanas depois de iniciar o tratamento, seguido por um retorno aos níveis de placebo no mês 9 e uma queda de aproximadamente 15% abaixo do placebo no mês 12. O EVENITY diminuiu o marcador de reabsorção óssea tipo 1, colágeno C-telopeptídeo (CTX) com uma redução máxima de aproximadamente 55% em relação ao placebo, 2 semanas depois de iniciar o tratamento. Os níveis de CTX permaneceram abaixo do placebo e estavam aproximadamente 25% abaixo do placebo no mês 12.

Depois da interrupção do tratamento com EVENITY em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, os níveis de P1NP retornaram aos níveis basais em 12 meses; o CTX aumentou acima dos níveis basais em 3 meses e retornou para os níveis basais até o mês 12, refletindo a reversibilidade do efeito. Depois do retratamento com EVENITY após 12 meses sem o tratamento, o nível de aumento no P1NP e a diminuição em CTX por EVENITY eram semelhantes aos observados durante o tratamento inicial.

Em mulheres na transição de alendronato oral, o EVENITY também aumentou a formação óssea e diminuiu a reabsorção óssea.

### **Classe farmacológica**

Inibidor de esclerostina

### **Mecanismo de ação**

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que liga e inibe a esclerostina. O romosozumabe tem um efeito duplo sobre o osso, aumentando a formação óssea e diminuindo a reabsorção óssea. O romosozumabe estimula a nova formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e endocorticais, estimulando a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na estrutura óssea e na força.

### **Propriedades farmacocinéticas**

Depois da administração subcutânea, o romosozumabe exibe farmacocinética não linear como resultado da ligação à esclerostina. Aumentos proporcionais de dose na exposição foram observados para doses de 140 mg ou mais.

A administração de uma única dose de 210 mg de romosozumabe em pacientes saudáveis do sexo masculino e feminino (n = 90, faixa etária: 21 a 65 anos) resultou em uma concentração máxima de soro (C<sub>max</sub>) (desvio médio padrão [SD]) média de 22,2 (5,8) mcg/ml e uma área média na curva concentração-tempo (AUC) de 389 (127) mcg\*dia/ml. O tempo médio para a concentração máxima de romosozumabe (T<sub>max</sub>) foi de 5 dias (variação de 2 a 7 dias).

Depois de uma dose subcutânea de 210 mg, a biodisponibilidade foi de 81%. Depois de C<sub>max</sub>, os níveis de soro caíram com uma meia-vida de eficácia média de 12,8 dias. O estado estável foi atingido, geralmente, pelo mês 3, com acúmulo mínimo (menos de 2 vezes) depois da dose mensal.

A presença de anticorpos ligantes anti-romosozumabe reduziu a exposição ao romosozumabe em até 22%, o que não foi considerado clinicamente significativo [consulte **REAÇÕES ADVERSAS**].

Com base em uma análise farmacocinética, idade (de 20 a 89 anos), sexo, raça ou estado da doença (massa óssea baixa ou osteoporose) da população, não houve efeitos clinicamente significativos na farmacocinética (< 20% de alteração na exposição em estado estável). A exposição a romosozumabe diminuiu com o aumento do peso corporal. Essa diminuição teve um impacto mínimo no ganho de DMO da coluna lombar (< 15% de alteração), com base nas análises de resposta de exposição e não foi considerada clinicamente significativa. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário, com base na idade, sexo, raça, estado da doença ou peso corporal.

A farmacocinética do romosozumabe foi semelhante em pacientes que fizeram a transição do tratamento com bisfosfonato.

#### **Absorção**

O tempo médio para a concentração máxima de romosozumabe (T<sub>max</sub>) é de 5 dias (variação de 2 a 7 dias).

#### **Distribuição**

O volume estimado de distribuição em um estado estável é de aproximadamente 3,92 l.

#### **Metabolismo**

O trajeto metabólico do romosozumabe não foi caracterizado. Como um anticorpo monoclonal de IgG2 humanizado, espera-se que o romosozumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas, de maneira semelhante ao IgG endógeno.

#### **Eliminação**

O romosozumabe apresentou farmacocinética não linear, com a liberação de romosozumabe diminuindo, à medida que a dose aumentava. A liberação sistêmica média estimada (CL/F) do romosozumabe foi de 0,38 ml/h/kg, depois de uma única administração subcutânea de 3 mg/kg (a dosagem recomendada aprovada para uma mulher de 70 kg). A média efetiva de t<sub>1/2</sub> foi de 12,8 dias depois de 3 doses de 3 mg/kg (a dosagem recomendada aprovada para uma mulher de 70 kg) a cada 4 semanas.

#### **Gênero**

A farmacocinética do romosozumabe foi semelhante em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

#### **Geriatrics**

A farmacocinética do romosozumabe não foi afetada pela idade de 20 a 89 anos.

#### **Comprometimento hepático**

Nenhum estudo clínico foi realizado para avaliar o efeito de comprometimento hepático.

#### **Comprometimento renal**

Depois de uma única dose de 210 mg de romosozumabe em um estudo clínico de 16 pacientes com comprometimento renal grave (eGFR 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou doença renal de fase terminal (ESRD) que precisam de hemodiálise, o C<sub>max</sub> e o AUC médios foram 29% e 44% mais altos em pacientes com forte comprometimento renal, em comparação com pacientes saudáveis. A exposição média de romosozumabe foi semelhante entre pacientes com ESRD que precisam de hemodiálise e pacientes saudáveis.

Uma análise farmacocinética da população indicou um aumento na exposição de romosozumabe com o aumento da gravidade do comprometimento renal. No entanto, com base no estudo de comprometimento renal e na análise de PK da população, esse aumento não é clinicamente significativo e nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes [consulte **Populações especiais**].

#### **Pediatria**

A farmacocinética do romosozumabe em pacientes pediátricos não foi avaliada.

#### **Dados de segurança pré-clínica/toxicologia não clínica**

##### **Carcinogenicidade**

Em um estudo de carcinogenicidade, doses de até 50 mg/kg/semana foram administradas por injeção subcutânea para os ratos machos e fêmeas, Sprague - Dawley, de 8 semanas a até 98 semanas de idade. Essas doses resultaram em exposições sistêmicas que foram até 19 vezes mais altas que a exposição sistêmica observada em seres humanos depois de uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC). O romosozumabe causou um aumento dependente da dose na massa óssea com espessamento macroscópico do osso em todas as doses. Não houve efeitos de romosozumabe sobre a mortalidade ou sobre a incidência de tumor em ratos machos ou fêmeas.

##### **Mutagenicidade**

A mutagênese não foi avaliada, pois não se espera que anticorpos monoclonais alterem DNA ou os cromossomos.

##### **Comprometimento da fertilidade**

Nenhum efeito sobre a fertilidade foi observado em ratos machos e fêmeas em doses de até 300 mg/kg (100 vezes a dose clínica). Nenhum efeito foi observado em órgãos reprodutivos de ratos e macacos-cinomolgus que receberam o romosozumabe nos estudos de toxicologia crônica de 6 meses em exposições até 37 e 90 vezes mais altas, respectivamente, do que a exposição sistêmica observada em seres humanos que receberam 210 mg de romosozumabe mensalmente (com base na comparação com AUC).

##### **Toxicologia e/ou farmacologia animal**

Nenhum efeito adverso foi observado em ratos e macacos depois de 26 injeções subcutâneas semanais em doses de até 100 mg/kg e exposições sistêmicas 37 e 90 vezes mais altas, respectivamente, do que a exposição sistêmica observada em seres humanos após uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC).

Em ratos em crescimento que receberam um anticorpo de esclerostina substituído em doses farmacologicamente ativas, foi observado um aumento transiente na taxa de crescimento longitudinal previsto para resultar em < 1% de aumento no comprimento ósseo. Em ratos em crescimento que receberam romosozumabe por 6 meses, resultando em exposições até 19 vezes mais altas do que a exposição sistêmica

observada em seres humanos após uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC), não houve efeito sobre o comprimento do fêmur.

Em estudos de segurança óssea em ratos e macacos ovariectomizados, o tratamento semanal com romosozumabe por 12 meses aumentou a formação óssea e diminuiu a reabsorção óssea. O aumento resultante na massa óssea e as melhorias na geometria do osso cortical e a microarquitetura óssea esponjosa foram associados ao aumento da força do osso em exposições de 0,5 a 21 vezes mais altas do que a exposição sistêmica observada em seres humanos depois de uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC). O tecido ósseo era de qualidade normal ou melhorada, sem evidências de defeitos de mineralização, acúmulo de osteoides ou osso entrelaçado.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

##### **Hipocalcemia**

O EVENITY é contraindicado em pacientes com hipocalcemia não corrigida [consulte **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS e Populações especiais**].

##### **Hipersensibilidade**

O EVENITY é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto [consulte **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**].

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### **Hipocalcemia**

A hipocalcemia transitente foi observada em pacientes que receberam o EVENITY. Corrija a hipocalcemia antes de iniciar o tratamento com EVENITY [consulte **CONTRAINDICAÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS e Populações especiais**].

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipocalcemia. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D [consulte **Dados clínicos**].

##### **Hipersensibilidade**

Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas, incluindo angioedema, eritema multiforme e urticária, ocorreram no grupo EVENITY nos estudos clínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica clinicamente significativa, inicie o tratamento adequado e interrompa o uso do EVENITY [consulte **CONTRAINDICAÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS**].

##### **Infarto do miocárdio e derrame**

Em dois testes grandes e controlados de fratura do EVENITY para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, eventos cardiovasculares de infarto do miocárdio (IM) e derrame foram considerados posteriormente. No estudo controlado ativo (N = 4054) durante a fase de tratamento duplo-cego de 12 meses com EVENITY, o IM ocorreu em 16 mulheres (0,8%) no braço de EVENITY e 5 (0,2%) no braço de alendronato. O derrame ocorreu em 13 mulheres (0,6%) no braço de EVENITY e 7 (0,3%) no grupo de alendronato. Esses eventos ocorreram em pacientes com e sem histórico de IM ou derrame. No estudo controlado com placebo (N = 7157) durante a fase de tratamento duplo-cego de 12 meses com EVENITY, o IM ocorreu em 9 mulheres (0,3%) no braço de EVENITY e em 8 (0,2%) no braço de placebo. O derrame ocorreu em 8 mulheres (0,2%) no grupo de EVENITY e 10 (0,3%) no grupo de placebo. Esses eventos ocorreram em pacientes com e sem histórico de IM ou derrame.

Uma relação causal entre EVENITY e esses eventos não foi estabelecida. Nos dois estudos, a maioria dos participantes tinha fatores de risco comuns para a doença cardiovascular e, em cada estudo, os fatores de risco cardiovascular foram equilibrados entre os braços de tratamento. EVENITY não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior. Considere o risco-benefício em pacientes com maior risco de IM ou derrame. Os pacientes devem ser instruídos a observar os sintomas de IM e derrame e a procurar atendimento médico imediato, se os sintomas ocorrerem. Se um paciente apresentar infarto do miocárdio ou derrame durante o tratamento, considere a interrupção do EVENITY.

##### **Osteonecrose da mandíbula**

A osteonecrose da mandíbula (ONJ), que pode ocorrer espontaneamente, geralmente está associada à extração de dentes e/ou à infecção local com cura atrasada e raramente ocorreu em pacientes que receberam EVENITY nos estudos clínicos.

Pacientes com suspeita de ter ou que desenvolvem ONJ enquanto no tratamento com o EVENITY devem receber tratamento de um dentista ou de um cirurgião oral. A interrupção do tratamento com EVENITY deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual.

##### **Fratura femoral atípica**

A baixa energia ou baixa fratura por trauma do eixo femoral atípica, que pode ocorrer espontaneamente, ocorreu raramente em pacientes que receberam EVENITY nos estudos clínicos. Qualquer paciente que apresentar dor nova ou incomum na coxa, quadril ou virilha, deve ser suspeito de ter uma fratura atípica e deve ser avaliado para descartar uma fratura femoral incompleta. O paciente que apresentar uma fratura atípica do fêmur também deve ser avaliado com relação a sintomas e sinais de fratura no membro contralateral. A interrupção do tratamento com EVENITY deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual.

**Limitações de Uso:** O efeito anabólico de EVENITY diminui após 12 doses mensais da terapia. Portanto, a duração de uso de EVENITY deve ser limitada a 12 doses mensais. Se a terapia para osteoporose permanecer justificada, deve-se considerar a terapia continuada com um agente antirreabsorvivo [vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**].

##### **Populações especiais**

##### **Gravidez**

##### Resumo dos riscos

Não há estudos do EVENITY em mulheres grávidas. Portanto, não se sabe se o EVENITY pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida.

Em estudos reprodutivos realizados em ratos, os efeitos relacionados ao romosozumabe foram limitados a um pequeno aumento na incidência de processos ventrais reduzidos na sexta vértebra cervical. Essa descoberta foi considerada um atraso do desenvolvimento em um processo esquelético, não encontrado em humanos. Estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta humana.

#### Dados em animais

Os efeitos na reprodução e no desenvolvimento do romosozumabe foram avaliados no rato em um estudo preliminar e definitivo de desenvolvimento fetal embrionário, em um estudo combinado de fertilidade e de desenvolvimento do embrião, e em um estudo pré e pós-natal.

Em ratas grávidas, administraram romosozumabe em exposições pelo menos 30 vezes mais altas do que a exposição sistêmica observada em seres humanos depois de uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC). Os efeitos relacionados ao romosozumabe foram limitados a um pequeno aumento na incidência de processos ventrais reduzidos na sexta vértebra cervical em fetos no Dia 21 da gestação, que resultaram em filhotes examinados no pós-natal. Essa variação representa um pequeno atraso do desenvolvimento em um processo esquelético não encontrado em seres humanos e, portanto, essa descoberta não é relevante para humanos. Anomalias esqueléticas (incluindo sindactilia e polidactilia) ocorreram em 1 a cada 75 ninhadas em todos os estudos. Com base no peso da evidência (incluindo incidência de uma única ninhada, exposição média do grupo abaixo ao romosozumabe, presença de anticorpos anti-romosozumabe na matriz fêmea e ausência de malformações esqueléticas em exposições maternas e fetais substancialmente mais altas), essas observações foram concluídas como não relacionadas ao romosozumabe. Não houve efeitos adversos sobre o crescimento e o desenvolvimento pós-natal.

A sindactilia ocorre em uma alta incidência em esclerosteose, mas não ocorre em pacientes heterozigóticos para a mutação genética. O risco de malformações de dígitos de desenvolvimento no feto humano é baixo após a exposição ao romosozumabe, devido ao tempo de formação de dígitos no primeiro trimestre em seres humanos, quando a transferência placentar de imunoglobulinas é limitada.

**Categoria B para gravidez: Esse medicamento não deve ser usado por gestantes sem orientação médica.**

#### **Lactação**

É desconhecido se o EVENITY está presente no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido à possibilidade de efeitos adversos em bebês em fase de lactação com o EVENITY, deve-se tomar uma decisão sobre interromper a amamentação ou interromper o EVENITY, levando em conta o possível benefício do EVENITY para a mãe ou o possível benefício da amamentação para o bebê.

#### **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito do EVENITY sobre a fertilidade humana. Estudos de animais em ratos fêmeas e machos não mostraram nenhum efeito sobre desfechos de fertilidade em doses de até 300 mg/kg (100 vezes a dose clínica) [consulte **Dados de segurança pré-clínica/Toxicologia não clínica**].

#### **Pediatria**

A segurança e a eficácia do EVENITY não foram estabelecidas em pacientes pediátricos [consulte **Dados de segurança pré-clínica/Toxicologia não clínica**].

#### **Geriatría**

Das 6.525 mulheres na pós-menopausa com osteoporose tratadas com EVENITY em estudos clínicos, 5.222 (80%) tinham  $\geq 65$  anos de idade e 2.385 (36,6%) tinham  $\geq 75$  anos de idade. Nenhuma diferença geral em termos de segurança ou de eficácia foi observada entre essas pacientes e pacientes mais jovens.

#### **Comprometimento hepático**

Nenhum estudo clínico foi realizado para avaliar o efeito de comprometimento hepático.

#### **Comprometimento renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento renal.

Pacientes com comprometimento renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou que estão recebendo diálise correm maior risco de desenvolver hipocalcemia [consulte **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**]. O monitoramento dos níveis de cálcio é altamente recomendado. A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante em pacientes com comprometimento renal grave ou que estão recebendo diálise.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e de usar máquinas**

Nenhum estudo sobre o efeito sobre a capacidade de dirigir ou de usar máquinas pesadas foi realizado em pacientes que receberam o EVENITY.

**O tratamento com EVENITY deve ser supervisionado por um médico especialista.**

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com o EVENITY.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esse produto medicinal não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

### Precauções especiais para armazenamento

Refrigere entre 2°C e 8°C na embalagem original. Se removido da geladeira, o EVENITY deve ser mantido em temperatura até 30°C na embalagem original e deve ser usado em até 30 dias. Proteja o EVENITY da luz direta e não o exponha a temperaturas acima de 30°C. Não congele. Não armazene o EVENITY em calor ou frio extremo. Não agite.

**Validade:** 36 meses.

### Natureza e conteúdo do recipiente

- Solução estéril, sem conservantes, límpido a opalescente, incolor a amarelo claro, pH 5.2.
- A seringa preenchida não é fabricada com látex de borracha natural.

**Número do lote e datas de fabricação e expiração: consulte a embalagem.**

**Não use o medicamento depois da data de vencimento. Guarde o medicamento na embalagem original.**

**Antes de usar, observe a aparência do medicamento.**

**Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance de crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

A dose recomendada de EVENITY é de 210 mg, administrada de forma subcutânea. Administre o EVENITY uma vez por mês para 12 doses. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D [consulte **CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e dados clínicos**].

Se a dose de EVENITY for perdida, administre-a assim que puder ser reagendada. Depois disso, o EVENITY pode ser programado todos os meses a partir da data da última dose.

Depois de concluir o tratamento com EVENITY, considere a transição para outro tratamento com osteoporose [consulte **Efeitos farmacodinâmicos e dados clínicos**].

### Instruções especiais para uso e manuseio

Antes da administração subcutânea, deixe o EVENITY em temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos antes de injetar. Não aqueça de nenhuma outra forma.

Inspecione visualmente a solução quanto a partículas e descoloração. Não use se a solução estiver descolorida, turva ou contiver partículas.

Qualquer produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado, de acordo com os requisitos locais.

Instruções abrangentes para a administração do EVENITY são fornecidas nas Instruções de uso.

### Administração

São necessárias duas seringas separadas (e duas injeções subcutâneas) para administrar a dose total de 210 mg de EVENITY. Injete duas seringas preenchidas de 105 mg/1,17 mL, uma após a outra. A administração deve ser feita por uma pessoa adequadamente treinada em técnicas de injeção. É importante que você ou o seu cuidador não administre a injeção se não tiver recebido treinamento do médico ou profissional de saúde.

• Inspecione visualmente o EVENITY quanto a partículas e descoloração antes da administração. O EVENITY é uma solução límpida, sem cor a amarelo-clara. Não use se a solução estiver descolorida, turva ou contiver partículas.

• Administre o EVENITY no abdômen, na coxa ou no braço de forma subcutânea. Se desejar usar o mesmo local de injeção, certifique-se de que não seja o mesmo ponto no local de injeção usado para uma injeção anterior. Não injete em áreas em que a pele está sensível, com hematomas, vermelha ou rígida.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas na tabela abaixo são baseadas em dados agrupados de 12 meses de 3695 mulheres na pós-menopausa com osteoporose e 163 homens com osteoporose tratados com EVENITY nos estudos clínicos Fase II e Fase III e controlados por placebo [consulte **REAÇÕES ADVERSAS**]. As reações adversas nos pacientes tratados com EVENITY (n = 2040) em um estudo duplo cego de Fase III controlado por ativo foram semelhantes em tipos àqueles vistos nos estudos controlados por placebo. As reações adversas mais comuns ( $\geq 1/10$ ) dos dados de segurança agrupados foram infecção viral do trato respiratório superior e artralgia.

### Resumo tabulado de reações adversas

Reações adversas são exibidas por classe de órgão do sistema e frequência abaixo usando a seguinte convenção: Muito comum ( $\geq 1/10$ ), Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e Muito rara ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 7 Resumo tabulado de reações adversas**

Classe de órgãos do sistema	Reação adversa	Frequência CIOMS
Infecções e infestações	Infecção viral do trato respiratório superior <sup>i</sup>	Muito comum
Problemas do sistema imunológico	Hipersensibilidade <sup>a</sup> Erupção Dermatite Urticária Angioedema Eritema multiforme	Comum Comum Incomum Rara Rara
Problemas de metabolismo e de nutrição	Hipocalcemia <sup>b</sup>	Incomum
Problemas no sistema nervoso	Dor de cabeça	Comum
Problemas respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse	Comum
Problemas dos tecidos musculoesquelético e conectivo	Artralgia	Muito comum
	Dor no pescoço	Comum
	Espasmos musculares	Comum
Problemas gerais e condições do local de administração	Edema periférico	Comum
	Reações no local da injeção <sup>c</sup>	Comum

a. Consulte **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

b. Definido como cálcio sérico ajustado por albumina que estava abaixo do limite inferior do normal. Consulte **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

c. As reações mais frequentes no local de injeção foram dor e eritema.

### Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de imunogenicidade. A imunogenicidade do romosozumabe foi avaliada usando um imunoenensaio de triagem para a detecção de anticorpos anti-romosozumabe ligantes. Para pacientes cujo soro foi testado como positivo no imunoenensaio de triagem, um ensaio in vitro foi realizado para detectar anticorpos neutralizantes.

Em mulheres na pós-menopausa que receberam doses mensais de 210 mg de EVENITY, a incidência de anticorpos anti-romosozumabe foi 18,1% (1072 de 5914) para anticorpos ligantes e 0,8% (50 de 5914) para anticorpos neutralizantes. Em todas as doses estudadas em mulheres na pós-menopausa, a incidência agrupada de anticorpos de ligação e anticorpos neutralizantes foi semelhante à dose mensal de 210 mg, respectivamente. Em homens com osteoporose que receberam uma dose mensal de 210 mg de EVENITY, a incidência de anticorpos anti-romosozumabe foi consistente [17,3% (28 de 162) para anticorpos de ligação e 0,6% (1 de 162) para anticorpos neutralizantes], tendo isso sido observado em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Nenhum impacto sobre a eficácia e a segurança do romosozumabe foi observado na presença de anticorpos anti-romosozumabe.

**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. Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

### 10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdosagem em estudos clínicos com o EVENITY.

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

### DIZERES LEGAIS

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.0244.0018

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

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra - SP

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:  
Patheon Itália S.p.A.  
Monza - Itália

Embalado por:  
Amgen Manufacturing Limited  
Juncos – Porto Rico

**0800 264 0800**  
**SAC**  
sacbrasil@amgen.com



EVE\_SOL\_VPS\_01-3

---



### 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
17/05/2021	Versão Atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17 ML
09/04/2021	1358703/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10/10/2019	2439324/19-0	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	14/12/2020	Todos os itens	VP/VPS	90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17 ML