

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vysribli 60 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 60 mg de denosumab em 1 ml de solução (60 mg/ml).

Denosumab é um anticorpo IgG2 monoclonal humano produzido numa linha celular de mamíferos (células de ovário de hamster Chinês) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 46 mg de sorbitol e 0,1 ml de polissorbato 20 em cada ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens com um risco aumentado de fraturas. Em mulheres na pós-menopausa o denosumab reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca.

Tratamento da perda óssea associada à ablação hormonal em homens com cancro da próstata com um risco aumentado de fraturas (ver secção 5.1). Nos homens com cancro da próstata a receberem ablação hormonal, o denosumab reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais.

Tratamento da perda óssea associada a terapêutica adrenocorticosteroide sistémica a longo prazo em doentes adultos com um risco aumentado de fraturas (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 60 mg de denosumab administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 6 em 6 meses na coxa, no abdómen ou na parte superior do braço.

Os doentes devem receber adequadamente suplementos de cálcio e de vitamina D (ver secção 4.4).

Devem ser entregues aos doentes tratados com Vysribli o folheto informativo e o cartão lembrete.

Não foi ainda estabelecida uma duração total ótima da terapêutica anti-reabsortiva para o tratamento da osteoporose (incluindo denosumab e bifosfonatos). A necessidade de tratamento continuado deve ser reavaliada periodicamente, de forma individualizada para cada doente, com base nos benefícios e potenciais riscos do denosumab, particularmente após 5 ou mais anos de utilização (ver secção 4.4).

Idosos (idade \geq 65)

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes idosos.

Compromisso renal

Não é necessário fazer ajustes da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4 para recomendações relacionadas com a monitorização de cálcio).

Não existem dados disponíveis sobre doentes com terapêutica adrenocorticosteroide sistémica a longo prazo e compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular, TFG < 30 ml/min).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de denosumab não foram estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

Vysribli não deve ser utilizado em crianças com < 18 anos de idade devido a preocupações de segurança relacionadas com hipercalcemia grave, e potencial inibição do crescimento do osso e ausência de erupção dentária (ver secções 4.4 e 5.3). Os dados atualmente disponíveis para crianças de 2 a 17 anos de idade encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2.

Modo de administração

Via subcutânea.

A administração deve ser efetuada por um indivíduo com formação adequada em técnicas de injeção.

As instruções de utilização, manuseamento e eliminação encontram-se na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipocalcemia (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Suplementação com cálcio e vitamina D

Uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante em todos os doentes.

Precauções de utilização

Hipocalcemia

É importante identificar os doentes em risco de desenvolver hipocalcemia. A hipocalcemia deve ser corrigida através de uma administração adequada de cálcio e de vitamina D antes de se iniciar a terapêutica. Recomenda-se uma monitorização clínica dos valores de cálcio antes de cada dose e nos doentes com predisposição para a hipocalcemia nas duas semanas após a dose inicial. Se algum doente

apresentar quaisquer sintomas suspeitos de hipocalcemia durante o tratamento (ver secção 4.8 sobre sintomas) os valores de cálcio devem ser medidos. Os doentes devem ser encorajados a notificar sintomas indicadores de hipocalcemia.

No período pós-comercialização, têm sido notificados acontecimentos de hipocalcemia sintomática grave (que resultam em hospitalizações, acontecimentos potencialmente fatais e casos fatais). Apesar de a maioria dos casos ter ocorrido nas primeiras semanas após o início da terapêutica, estes acontecimentos podem ocorrer mais tarde.

O tratamento concomitante com glucocorticoides é um fator de risco adicional para hipocalcemia.

Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise apresentam um risco maior de desenvolver hipocalcemia. Os riscos de desenvolver hipocalcemia e ao mesmo tempo elevação da hormona paratiroideia aumentam com o aumento do nível de compromisso renal. Foram notificados casos graves e fatais. A administração adequada de cálcio, de vitamina D e a monitorização regular dos valores de cálcio é especialmente importante nestes doentes, ver acima.

Infeções cutâneas

Os doentes a receber denosumab podem desenvolver infeções cutâneas (predominantemente celulite) levando à hospitalização (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos se desenvolverem sinais ou sintomas de celulite.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

A ONM tem sido notificada raramente em doentes a receber denosumab para a osteoporose (ver secção 4.8).

O início do tratamento/novo ciclo de tratamento deve ser adiado em doentes com feridas abertas e não cicatrizadas nos tecidos moles na boca. É recomendada uma avaliação dentária com dentisteria preventiva e uma avaliação individual do benefício-risco antes do tratamento com denosumab em doentes com fatores de risco concomitantes.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados aquando da avaliação de um doente com risco de desenvolver ONM:

- potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para compostos mais potentes), via de administração (maior risco para administração parentérica) e doses cumulativas de terapêutica de reabsorção óssea.
- cancro, comorbilidades (p. ex., anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo.
- terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia da cabeça e pescoço.
- higiene oral deficiente, doença periodontal, próteses dentárias mal ajustadas, doença dentária pré-existente, procedimentos orais invasivos (p. ex., extrações dentárias).

Todos os doentes devem ser encorajados a manter boas práticas de higiene oral, efetuar *check-ups* dentários de rotina e notificar de imediato qualquer sintoma oral como mobilidade dentária, dor ou edema ou não cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com denosumab. Durante o tratamento, procedimentos orais invasivos devem ser realizados apenas após consideração cuidada e ser evitados próximo da administração com denosumab.

O plano de gestão de doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em colaboração próxima entre o médico e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Interrupções temporárias do tratamento devem ser consideradas até a situação estar resolvida e os fatores de risco estarem mitigados sempre que possível.

Osteonecrose do canal auditivo externo

A osteonecrose do canal auditivo externo tem sido notificada associada à utilização de denosumab. Potenciais fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de

esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com denosumab, que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fêmur

Têm sido notificadas fraturas atípicas do fêmur em doentes a receber denosumab (ver secção 4.8). As fraturas atípicas do fêmur podem ocorrer com um traumatismo ligeiro ou sem traumatismo em regiões femorais subtrocantéricas e diafisárias. Estes acontecimentos são caracterizados por alterações radiográficas específicas. Fraturas atípicas do fêmur também têm sido notificadas em doentes com certas comorbilidades (p. ex., deficiência em vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatase) e com a utilização de certos medicamentos (p. ex., bifosfonatos, glucocorticoides, inibidores da bomba de protões). Estes acontecimentos também ocorreram sem terapêutica anti-reabsortiva. Fraturas semelhantes notificadas em associação com bifosfonatos são frequentemente bilaterais; por isso, o fêmur contralateral deve ser examinado nos doentes tratados com denosumab que têm uma fratura estável da diáfise do fêmur. A descontinuação do tratamento com denosumab em doentes com suspeita de terem uma fratura atípica do fêmur deve ser considerada após avaliação do doente baseada numa avaliação individual do benefício-risco. Durante o tratamento com denosumab, os doentes devem ser aconselhados a notificar dores novas ou atípicas na coxa, anca ou virilha. Os doentes que apresentem estes sintomas devem ser avaliados para uma fratura incompleta do fêmur.

Terapêutica anti-reabsortiva a longo prazo

A terapêutica anti-reabsortiva a longo prazo (incluindo denosumab e bifosfonatos) pode contribuir para um risco aumentado de reações adversas tais como osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas do fêmur, devido a uma supressão significativa da remodelação óssea (ver secção 4.2).

Descontinuação do tratamento

Após a descontinuação do denosumab, é expectável uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO) (ver secção 5.1), levando a um aumento do risco de fracturas. Assim, recomenda-se monitorização da DMO, e deve ser considerada uma alternativa terapêutica de acordo com as orientações clínicas.

Tratamento concomitante com outros medicamentos contendo denosumab

Os doentes que estão a ser tratados com denosumab não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumab (para a prevenção de acontecimentos ósseos em adultos com metástases ósseas de tumores sólidos).

Hipercalemia em doentes pediátricos

Vysibli não deve ser utilizado em doentes pediátricos (idade < 18). Têm sido notificados casos de hipercalemia grave. Alguns casos em ensaios clínicos sofreram complicações por lesão renal aguda.

Advertências para excipientes

Este medicamento contém 46 mg de sorbitol em cada ml de solução. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato em cada seringa pré-cheia de 1 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 60 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num estudo de interação, denosumab não afetou a farmacocinética do midazolam, o qual é metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Isto indica que denosumab não deve alterar a farmacocinética dos medicamentos metabolizados pelo CYP3A4.

Não existem dados clínicos sobre a administração concomitante de denosumab e de terapêutica hormonal de substituição (estrogénios), contudo o potencial de uma interação farmacodinâmica é considerado baixo.

Com base em dados de um estudo de transição (alendronato para denosumab), a farmacocinética e a farmacodinâmica de denosumab não foram alteradas pela terapêutica anterior com alendronato, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de denosumab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Vysribli não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante e pelo menos 5 meses após tratamento com Vysribli. Quaisquer efeitos de Vysribli são passíveis de serem maiores durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez uma vez que os anticorpos monoclonais são transportados através da placenta de uma forma linear à medida que a gravidez progride, com a maior quantidade a ser transferida durante o terceiro trimestre.

Amamentação

Desconhece-se se denosumab é excretado no leite humano. Estudos com ratinhos geneticamente modificados nos quais o RANKL foi desativado através da remoção de genes (um “rato *knockout*”) sugerem que a ausência do RANKL (o alvo do denosumab, ver secção 5.1) durante a gravidez pode interferir com a maturação da glândula mamária conduzindo a uma alteração da amamentação no pós-parto (ver secção 5.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Vysribli tendo em conta o benefício da amamentação para o/a recém-nascido/criança e o benefício da terapêutica com Vysribli para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de denosumab na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de denosumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os eventos indesejáveis mais frequentes com denosumab (observados em mais de um em cada dez doentes) são dor musculoesquelética e a dor nas extremidades. Têm sido observados em doentes tratados com denosumab casos pouco frequentes de celulite, casos raros de hipocalcemia, hipersensibilidade, osteonecrose da mandíbula e de fraturas atípicas do fémur (ver secções 4.4 e 4.8 - descrição das reações adversas selecionadas).

Lista em tabela das reações adversas

Os dados na tabela 1 descrevem as reações adversas de ensaios clínicos de fase II e III em doentes com osteoporose e com cancro da mama ou da próstata a receber terapêutica de ablação hormonal; e/ou de notificações espontâneas.

Utilizou-se a seguinte convenção para a classificação das reações adversas (ver tabela 1): muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequências e classe de sistemas de órgãos.

Tabela 1. Reações adversas notificadas em doentes com osteoporose e em doentes com cancro da mama ou da próstata a receber ablação hormonal

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Frequentes	Infecção do trato urinário
	Frequentes	Infecção das vias respiratórias superiores
	Pouco frequentes	Diverticulite ¹
	Pouco frequentes Pouco frequentes	Celulite ¹ Infecção do ouvido
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade ao medicamento ¹
	Raros	Reação anafilática ¹
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Hipocalcemia ¹
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Ciática
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Obstipação
	Frequentes	Desconforto abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea
	Frequentes	Eczema
	Frequentes	Alopecia
	Pouco frequentes	Erupções medicamentosas liquenoides ¹
	Muito raros	Vasculite por hipersensibilidade
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor nas extremidades
	Muito frequentes	Dor musculoesquelética ¹
	Raros	Osteonecrose da mandíbula ¹
	Raros	Fraturas atípicas do fémur ¹
	Desconhecido	Osteonecrose do canal auditivo externo ²

¹ Ver secção Descrição de reações adversas seleccionadas.
² Ver secção 4.4.

Numa análise de dados agrupados de todos os estudos de fase II e de fase III controlados com placebo, foi notificada doença tipo gripal com uma taxa de incidência estimada de 1,2% para denosumab e 0,7% para o placebo. Apesar deste desequilíbrio ter sido identificado na análise de dados agrupados, não foi identificado através de uma análise estratificada.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Hipocalcemia

Em dois ensaios clínicos de fase III controlados com placebo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, aproximadamente 0,05% (2 em 4050) dos doentes tiveram diminuições dos valores séricos de cálcio (inferior a 1,88 mmol/l) após a administração de denosumab. Não foram referidas diminuições dos valores séricos de cálcio (inferior a 1,88 mmol/l) em nenhum dos dois ensaios clínicos de fase III controlados com placebo em doentes a receber ablação hormonal ou no ensaio clínico de fase III controlado com placebo em homens com osteoporose.

No período pós-comercialização, têm sido notificados casos raros de hipocalcemia sintomática grave

que resultam em hospitalizações, acontecimentos potencialmente fatais e casos fatais, predominantemente em doentes a receber denosumab com um risco aumentado de hipocalcemia, com a maioria dos casos a ocorrer nas primeiras semanas de início da terapêutica. Exemplos de manifestações clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluem prolongamento do intervalo QT, tetania, convulsões e estado mental alterado (ver secção 4.4). Sintomas de hipocalcemia em estudos clínicos com denosumab incluem parestesias ou rigidez muscular, contração muscular súbita, espasmos ou câibras musculares.

Infeções cutâneas

Nos ensaios clínicos de fase III controlados com placebo, a incidência global de infeções cutâneas foi similar nos grupos do placebo e de denosumab: nas mulheres na pós-menopausa com osteoporose (placebo [1,2%, 50 em 4041] *versus* denosumab [1,5%, 59 em 4050]); em homens com osteoporose (placebo [0,8%, 1 em 120] *versus* denosumab [0%, 0 em 120]); nos doentes com cancro da mama ou da próstata a receber ablação hormonal (placebo [1,7%, 14 em 845] *versus* denosumab [1,4%, 12 em 860]). Foram notificadas infeções cutâneas que conduziram a hospitalização em 0,1% (3 em 4041) das mulheres na pós-menopausa com osteoporose a receber placebo *versus* 0,4% (16 em 4050) das mulheres a receber denosumab. Estes casos foram predominantemente de celulite. As infeções cutâneas referidas como reações adversas graves foram similares nos grupos do placebo (0,6%, 5 em 845) e de denosumab (0,6%, 5 em 860) nos estudos com cancro da mama e da próstata.

Osteonecrose da mandíbula

A ONM tem sido notificada raramente, em 16 doentes, em ensaios clínicos de osteoporose e em doentes com cancro da mama ou da próstata a receber ablação hormonal incluindo um total de 23 148 doentes (ver secção 4.4). Treze destes casos de ONM ocorreram em mulheres na pós-menopausa com osteoporose durante a fase III do ensaio clínico de extensão, após o tratamento com denosumab até 10 anos. A incidência de ONM foi de 0,04% aos 3 anos, 0,06% aos 5 anos e 0,44% aos 10 anos de tratamento com denosumab. O risco de ONM aumentou com a duração da exposição a denosumab.

O risco de ONM foi, igualmente, avaliado num estudo de coorte retrospectivo em 76 192 mulheres na pós-menopausa que iniciaram recentemente o tratamento com denosumab. A incidência de ONM foi de 0,32% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,26; 0,39) nas doentes que utilizaram denosumab até 3 anos e de 0,51% (IC 95%: 0,39; 0,65) nas doentes que utilizaram denosumab até 5 anos de seguimento.

Fraturas atípicas do fémur

No programa de ensaios clínicos de osteoporose, foram notificadas raramente fraturas atípicas do fémur em doentes tratados com denosumab (ver secção 4.4).

Diverticulite

Num ensaio clínico único de fase III controlado com placebo em doentes com cancro da próstata a receber terapia de privação androgénica (TPA), observou-se um desequilíbrio nos acontecimentos adversos relacionados com a diverticulite (1,2% denosumab, 0% placebo). A incidência de diverticulite foi comparável nos dois grupos de tratamento em mulheres na pós-menopausa ou em homens com osteoporose e em mulheres a receber terapêutica de inibição da aromatase para o cancro da mama não metastizado.

Reações de hipersensibilidade relacionadas com o medicamento

No período pós-comercialização, acontecimentos raros de hipersensibilidade ao medicamento, incluindo erupção cutânea, urticária, edema da face, eritema e reações anafiláticas têm sido notificados em doentes a receber denosumab.

Dor musculoesquelética

Dor musculoesquelética, incluindo casos graves, tem sido notificada em doentes a receber denosumab no período pós-comercialização. Nos ensaios clínicos, a dor musculoesquelética foi muito frequente em ambos os grupos, denosumab e placebo. Foi pouco frequente a dor musculoesquelética levar à descontinuação do tratamento em estudo.

Erupções medicamentosas liquenoides

Foram notificadas erupções medicamentosas liquenoides (p. ex., reações do tipo líquen plano) em doentes no período pós-comercialização.

Outras populações especiais

População pediátrica

Vysribli não deve ser utilizado em doentes pediátricos (idade < 18). Têm sido notificados casos de hipercalcemia grave (ver secção 5.1). Alguns casos em ensaios clínicos sofreram complicações por lesão renal aguda.

Compromisso renal

Em estudos clínicos, os doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise apresentaram um risco maior de desenvolverem hipocalcemia na ausência de suplementação com cálcio. Uma toma adequada de cálcio e de vitamina D é importante em doentes com disfunção renal grave ou em diálise (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com sobredosagem nos estudos clínicos. Denosumab foi administrado em estudos clínicos utilizando doses até 180 mg a cada 4 semanas (doses cumulativas até 1080 mg ao longo de 6 meses), e não se observaram reações adversas adicionais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para tratamento de doenças ósseas – Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso, código ATC: M05BX04

Vysribli é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ativação do seu recetor, RANK, na superfície dos precursores dos osteoclastos e dos osteoclastos. A prevenção da interação entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com denosumab reduziu rapidamente a taxa de remodelação óssea, atingindo um valor mínimo para o marcador de reabsorção óssea telopéptido C (CTX) sérico do tipo 1 (redução de 85%) em 3 dias, com as reduções a manterem-se ao longo do intervalo de administração da dose. No final de cada intervalo de administração da dose, as reduções do CTX estavam parcialmente atenuadas de uma redução máxima $\geq 87\%$ para aproximadamente $\geq 45\%$ (intervalo de 45-80%), refletindo a reversibilidade dos efeitos de denosumab na remodelação óssea, uma vez que os valores séricos diminuem. Estes efeitos mantiveram-se com a continuação do tratamento. Os marcadores de

remodelação óssea atingiram geralmente os valores anteriores ao tratamento num período de 9 meses após a última dose. Com a reiniciação, as reduções de CTX pelo denosumab foram semelhantes às observadas em doentes a iniciar tratamento primário com denosumab.

Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos anti-denosumab durante o tratamento com denosumab. Não se observou correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos com a farmacocinética, a resposta clínica ou os acontecimentos adversos.

Eficácia e segurança clínicas em mulheres na pós-menopausa com osteoporose

Foi investigada a eficácia e a segurança de denosumab quando administrado uma vez de 6 em 6 meses durante 3 anos em mulheres na pós-menopausa (7808 mulheres com idades entre 60-91 anos, das quais 23,6% apresentavam fraturas vertebrais prevalentes) com índices T para a densidade mineral óssea (DMO) basal entre -2,5 e -4,0, ao nível da coluna lombar ou da anca total e uma probabilidade média absoluta de fratura a 10 anos de 18,60% (decis: 7,9-32,4%) para fraturas osteoporóticas graves e 7,22% (decis: 1,4-14,9%) para fratura da anca. Mulheres com outras doenças ou a fazerem terapêuticas passíveis de afetarem o osso foram excluídas deste estudo. As mulheres receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1000 mg) e de vitamina D (pelo menos 400 UI).

Efeito nas fraturas vertebrais

O denosumab reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais a 1, 2 e 3 anos ($p < 0,0001$) (ver tabela 2).

Tabela 2. Efeito de denosumab no risco de novas fraturas vertebrais

	Proporção de mulheres com fratura (%)		Redução do risco absoluto (%) (IC 95%)	Redução do risco relativo (%) (IC 95%)
	Placebo n = 3906	Denosumab n = 3902		
0-1 ano	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0-2 anos	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0-3 anos	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – análise exploratória

Efeito nas fraturas da anca

O denosumab demonstrou ter uma redução de 40% do risco relativo (0,5% redução do risco absoluto) de fratura da anca ao longo de 3 anos ($p < 0,05$). A incidência de fratura da anca foi de 1,2% no grupo do placebo comparativamente com 0,7% no grupo de denosumab aos 3 anos.

Numa análise *post-hoc* em mulheres com > 75 anos, observou-se uma redução de 62% do risco relativo com Vysribli (1,4% redução do risco absoluto, $p < 0,01$).

Efeito em todas as fraturas clínicas

O denosumab reduziu significativamente as fraturas em todos os tipos/grupos de fraturas (ver tabela 3).

Tabela 3. Efeito de Denosumab no risco de fraturas clínicas ao longo de 3 anos

	Proporção de mulheres com fratura (%) [†]		Redução do risco absoluto (%) (IC 95%)	Redução do risco relativo (%) (IC 95%)
	Placebo n = 3906	Denosumab n = 3902		
Qualquer fratura clínica ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Fratura vertebral clínica	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Fratura não vertebral ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Fratura não vertebral grave ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Fratura osteoporótica grave ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (parâmetro de avaliação secundário incluído no ajuste de multiplicidade), ***p ≤ 0,0001

[†] Taxas de acontecimentos com base em estimativas de Kaplan-Meier aos 3 anos.

¹ Inclui fraturas vertebrais clínicas e fraturas não vertebrais.

² Exclui as das vértebras, crânio, faciais, mandíbula, metacarpo e falanges dos dedos dos pés e das mãos.

³ Inclui bacia, fêmur distal, tíbia proximal, costelas, úmero proximal, antebraço e anca.

⁴ Inclui fraturas clínicas vertebrais, da anca, do antebraço e do úmero, conforme definido pela OMS.

Nas mulheres com uma DMO do colo do fêmur ≤ -2,5 no início do estudo, o denosumab reduziu o risco de fraturas não vertebrais (35% redução do risco relativo, 4,1% redução do risco absoluto, p < 0,001, análise exploratória).

A redução na incidência de novas fraturas vertebrais, fraturas da anca e fraturas não vertebrais com denosumab, ao longo de 3 anos, foi consistente independentemente do risco de fratura a 10 anos existente no início do estudo.

Efeito na densidade mineral óssea

O denosumab aumentou significativamente a DMO em todos os locais clínicos avaliados *versus* placebo aos 1, 2 e 3 anos. O denosumab aumentou a DMO em 9,2% na coluna lombar, 6,0% na anca total, 4,8% no colo do fêmur, 7,9% no trocânter femoral, 3,5% no 1/3 distal do rádio e 4,1% no corpo total ao longo de 3 anos (todos p < 0,0001).

Em estudos clínicos que analisaram os efeitos da descontinuação de denosumab, a DMO voltou para os valores aproximados aos anteriores ao tratamento, tendo estes permanecido acima do placebo, num período de 18 meses após a última dose. Estes dados indicam que a continuação do tratamento com denosumab é necessária para manter o efeito do medicamento. A reiniciação de denosumab resultou num aumento da DMO semelhante ao que se observou quando denosumab foi administrado pela primeira vez.

Estudo de extensão sem ocultação no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Um total de 4550 mulheres (2343 em denosumab e 2207 em placebo) que não falharam mais do que uma dose do medicamento experimental no estudo de registo acima mencionado e que completaram a visita do estudo aos 36 meses concordaram em participar num estudo de extensão com a duração de 7 anos, multinacional, multicêntrico, sem ocultação, com um único braço para avaliar a segurança e eficácia de denosumab a longo prazo. Todas as mulheres neste estudo de extensão receberiam denosumab 60 mg todos os 6 meses, bem como cálcio (pelo menos 1 g) e vitamina D (pelo menos 400 UI) diariamente. Um total de 2626 doentes (58% das mulheres incluídas no estudo de extensão, *i.e.* 34% das mulheres incluídas no estudo de registo) completaram o estudo de extensão.

Em doentes tratados com denosumab até 10 anos, a DMO aumentou desde o período de base do estudo de registo até 21,7% na coluna lombar, 9,2% na anca total, 9,0% no colo do fêmur, 13,0% no trocânter e 2,8% no 1/3 distal do rádio. O índice T médio para a DMO na coluna lombar no final do estudo foi de -1,3 em doentes tratados durante 10 anos.

A incidência das fraturas foi avaliada como um objetivo de segurança mas a eficácia na prevenção de fraturas não pode ser estimada devido a um elevado número de descontinuações e ao desenho do ensaio sem ocultação. A incidência cumulativa de novas fraturas vertebrais e não vertebrais foi de aproximadamente 6,8% e 13,1% respetivamente, em doentes que permaneceram em tratamento com denosumab por 10 anos (n = 1278). Os doentes que não completaram o estudo por qualquer razão tiveram taxas mais elevadas de fratura durante o tratamento.

Treze casos adjudicados de osteonecrose da mandíbula (ONM) e dois casos adjudicados de fraturas atípicas do fêmur ocorreram durante o estudo de extensão.

Eficácia e segurança clínica em homens com osteoporose

Foi investigada a eficácia e a segurança de denosumab administrado uma vez de 6 em 6 meses durante

1 ano em 242 homens com idades entre os 31-84 anos. Foram excluídos do estudo os indivíduos com uma taxa de filtração glomerular $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Todos os homens receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1000 mg) e de vitamina D (pelo menos 800 UI).

A variável de eficácia primária foi a alteração percentual da DMO na coluna lombar, a eficácia da fratura não foi avaliada. O denosumab aumentou significativamente a DMO em todas as zonas clínicas medidas, em relação ao placebo em 12 meses: 4,8% na coluna lombar, 2,0% na anca total, 2,2% no colo do fêmur, 2,3% em trocânter femoral, e 0,9% no 1/3 distal do rádio (todos $p < 0,05$). Ao fim de 1 ano o denosumab aumentou a DMO da coluna lombar a partir do valor de base em 94,7% dos homens. Observaram-se aumentos significativos da DMO ao nível da coluna lombar, anca total, colo do fêmur e trocânter femoral após 6 meses ($p < 0,0001$).

Histologia óssea em mulheres na pós-menopausa e homens com osteoporose

A histologia óssea foi avaliada em 62 mulheres na pós-menopausa com osteoporose ou com baixa massa óssea que, ou eram *naïves* a terapêuticas para a osteoporose, ou que transitaram de uma terapêutica anterior com alendronato seguida de 1-3 anos de tratamento com denosumab. Cinquenta e nove mulheres participaram no subestudo de biopsia óssea, no mês 24 ($n = 41$) e/ou no mês 84 ($n = 22$) do estudo de extensão em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. A histologia óssea foi também avaliada em 17 homens com osteoporose após 1 ano de tratamento com denosumab. Os resultados da biopsia óssea revelaram osso de arquitetura e qualidade normais sem evidência de defeitos de mineralização, osso fibroso ou fibrose da medula. Resultados de histomorfometria no estudo de extensão em mulheres na pós-menopausa com osteoporose demonstraram que os efeitos da terapêutica anti-reabsortiva de denosumab, tal como avaliado pela frequência de ativação e pela taxa de reabsorção óssea, mantiveram-se ao longo do tempo.

Eficácia e segurança clínica em doentes com perda óssea associada à privação de androgénios

A eficácia e segurança de denosumab, administrado uma vez a cada 6 meses durante 3 anos, foi investigada em homens com cancro da próstata não metastizado, histologicamente confirmado, a receberem TPA (1468 homens com 48-97 anos de idade) com um risco elevado de fratura (definido como > 70 anos ou < 70 anos com um índice T para a DMO $< -1,0$ ao nível da coluna lombar, anca total ou colo do fêmur ou com antecedentes de fratura osteoporótica). Todos os homens receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1000mg) e de vitamina D (pelo menos 400 UI).

O denosumab aumentou significativamente a DMO em todos os locais clínicos avaliados, em relação ao tratamento com placebo aos 3 anos: 7,9% na coluna lombar, 5,7% na anca total, 4,9% no colo do fêmur, 6,9% no trocânter femoral, 6,9% no 1/3 distal do rádio e 4,7% no corpo total (todos $p < 0,0001$). Numa análise exploratória prospetivamente planeada, observaram-se aumentos significativos da DMO ao nível da coluna lombar, anca total, colo do fêmur e trocânter femoral 1 mês após a dose inicial.

O denosumab demonstrou uma redução significativa do risco relativo de novas fraturas vertebrais: 85% (1,6% redução do risco absoluto) ao final de 1 ano, 69% (2,2% redução do risco absoluto) aos 2 anos e 62% (2,4% redução do risco absoluto) aos 3 anos (todos $p < 0,01$).

Eficácia e segurança clínica em doentes com perda óssea associada à terapêutica adjuvante inibidora da aromatase

A eficácia e segurança de denosumab, uma vez de 6 em 6 meses durante 2 anos, foram investigadas em mulheres com cancro da mama não metastizado (252 mulheres com 35-84 anos de idade) e com um índice T para a DMO no início do estudo entre $-1,0$ a $-2,5$ ao nível da coluna lombar, anca total ou colo do fêmur. Todas as mulheres receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1000 mg) e de vitamina D (pelo menos 400 UI).

A variável de eficácia primária foi a alteração percentual da DMO na coluna lombar; a eficácia na fratura não foi avaliada. O denosumab aumentou significativamente a DMO em todos os locais clínicos avaliados em relação ao tratamento com placebo aos 2 anos: 7,6% na coluna lombar, 4,7% na

anca total, 3,6% no colo do fêmur, 5,9% no trocânter femoral, 6,1% no 1/3 distal do rádio e 4,2% no corpo total (todos $p < 0,0001$).

Tratamento da perda óssea associada à terapêutica adrenocorticoesteroide sistêmica

A eficácia e segurança de denosumab foram investigadas em 795 doentes (70% mulheres e 30% homens) com idades compreendidas entre os 20 e os 94 anos tratados com $\geq 7,5$ mg de prednisona oral diariamente (ou equivalente).

Foram estudadas duas subpopulações: com continuação de glucocorticoide ($\geq 7,5$ mg de prednisona diariamente ou equivalente durante ≥ 3 meses antes da inclusão no estudo; $n = 505$) e com iniciação de glucocorticoide ($\geq 7,5$ mg de prednisona diariamente ou equivalente durante < 3 meses antes da inclusão no estudo; $n = 290$). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber denosumab 60 mg por via subcutânea uma vez de 6 em 6 meses ou risedronato 5 mg oral uma vez por dia (controlo ativo) durante 2 anos. Os doentes receberam suplementos diários de cálcio (pelo menos 1000 mg) e de vitamina D (pelo menos 800 UI).

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO)

Na subpopulação com continuação de glucocorticoide, o denosumab demonstrou um aumento maior da DMO na coluna lombar comparativamente com o risedronato ao final do ano 1 (denosumab 3,6%, risedronato 2,0%; $p < 0,001$) e de 2 anos (denosumab 4,5%, risedronato 2,2%; $p < 0,001$). Na subpopulação com iniciação de glucocorticoide, o denosumab demonstrou um aumento maior da DMO na coluna lombar comparativamente com o risedronato ao final do ano 1 (denosumab 3,1%, risedronato 0,8%; $p < 0,001$) e de 2 anos (denosumab 4,6%, risedronato 1,5%; $p < 0,001$).

Além disso, o denosumab demonstrou um aumento percentual médio significativamente superior na DMO em relação ao valor de base comparativamente com o risedronato na anca total, colo do fêmur e trocânter femoral.

O estudo não foi concebido para mostrar diferenças nas fraturas. Ao final de 1 ano, a incidência de nova fratura vertebral com evidência radiológica nos doentes foi de 2,7% (denosumab) *versus* 3,2% (risedronato). A incidência de fratura não vertebral nos doentes foi de 4,3% (denosumab) *versus* 2,5% (risedronato). Ao final de 2 anos, os números correspondentes eram 4,1% *versus* 5,8% para novas fraturas vertebrais com evidência radiológica e 5,3% *versus* 3,8% para fraturas não vertebrais. A maioria das fraturas ocorreu na subpopulação com continuação de glucocorticoide.

População pediátrica

Foi realizado um estudo de fase III de braço único para avaliar a eficácia, a segurança e a farmacocinética em crianças com osteogênese imperfeita, com idades entre os 2 e os 17 anos, das quais 52,3% eram do sexo masculino e 88,2% eram caucasianas. Um total de 153 doentes receberam inicialmente 1 mg/kg de denosumab subcutâneo (SC), até um máximo de 60 mg, de 6 em 6 meses durante 36 meses. Sessenta doentes transitaram para uma administração de 3 em 3 meses.

No mês 12 da administração de 3 em 3 meses, a alteração da média dos mínimos quadrados (MQ) (erro padrão, EP) na pontuação Z da DMO da coluna lombar em relação ao valor de base foi de 1,01 (0,12).

Os acontecimentos adversos mais frequentes notificados durante a administração de 6 em 6 meses foram artralgia (45,8%), dor nas extremidades (37,9%), dorsalgia (32,7%) e hipercalcúria (32,0%). Hipercalcemia foi notificada durante a administração de 6 em 6 meses (19%) e de 3 em 3 meses (36,7%). Foram notificados acontecimentos adversos graves de hipercalcemia (13,3%) durante a administração de 3 em 3 meses.

Num estudo de extensão ($N = 75$), observaram-se acontecimentos adversos graves de hipercalcemia (18,5%) durante a administração de 3 em 3 meses.

Os estudos foram interrompidos precocemente devido à ocorrência de acontecimentos potencialmente fatais e hospitalizações resultantes de hipercalcemia (ver secção 4.2).

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e com grupos paralelos realizado em 24 doentes pediátricos com osteoporose induzida por glucocorticoide, com idades entre os 5 e os 17 anos, avaliando a alteração na pontuação Z da DMO da coluna lombar em relação ao valor de base, a segurança e a eficácia não foram estabelecidas. Assim, denosumab não deve ser utilizado para esta indicação.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com denosumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da perda óssea associada à terapêutica de ablação hormonal, e nos subgrupos da população pediátrica com idade inferior a 2 anos no tratamento da osteoporose. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea de uma dose de 1,0 mg/kg, que se aproxima da dose aprovada de 60 mg, a exposição com base na AUC foi de 78% em comparação com a administração intravenosa com o mesmo nível de dose. Para uma dose subcutânea de 60 mg, as concentrações séricas máximas de denosumab ($C_{máx}$) de 6 mcg/ml (intervalo de 1-17 mcg/ml) ocorreram em 10 dias (intervalo de 2-28 dias).

Biotransformação

Denosumab é composto unicamente por aminoácidos e hidratos de carbono como imunoglobulina nativa e é improvável que seja eliminado através de mecanismos de metabolismo hepático. É esperado que o seu metabolismo e eliminação sigam as vias de depuração das imunoglobulinas, resultando na degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais.

Eliminação

Após se ter atingido a $C_{máx}$, os níveis séricos diminuíram com uma semivida de 26 dias (intervalo de 6-52 dias) durante um período de 3 meses (intervalo de 1,5-4,5 meses). Cinquenta e três por cento (53%) dos doentes não apresentaram quantidades mensuráveis de denosumab detetáveis 6 meses após a dose.

Não se observou uma acumulação ou alteração na farmacocinética de denosumab com o tempo, com a administração múltipla da dose de 60 mg, por via subcutânea, uma vez a cada 6 meses. A farmacocinética de denosumab não foi afetada pela formação de anticorpos de ligação ao denosumab e foi semelhante nos homens e nas mulheres. A idade (28-87 anos), raça e estado da doença (massa óssea reduzida ou osteoporose; cancro da próstata ou da mama) não parecem afetar a farmacocinética de denosumab de forma significativa.

Observou-se uma tendência entre um peso corporal mais elevado e uma exposição mais baixa com base na AUC e na $C_{máx}$. Contudo, a tendência não é considerada clinicamente importante, já que os efeitos farmacodinâmicos com base nos marcadores de remodelação óssea e os aumentos da DMO foram consistentes num intervalo alargado de pesos corporais.

Linearidade/não linearidade

Em estudos de determinação da dose, denosumab exibiu uma farmacocinética não linear, dependente da dose, com uma depuração menor em doses ou concentrações mais elevadas, mas com aumentos aproximadamente proporcionais à dose com exposições a doses de 60 mg ou superiores.

Compromisso renal

Num estudo com 55 doentes com um grau variável da função renal, incluindo doentes em diálise, o grau de compromisso renal não teve efeito na farmacocinética de denosumab.

Compromisso hepático

Não se efetuou qualquer estudo específico em doentes com compromisso hepático. Em geral, os anticorpos monoclonais não são eliminados através de mecanismos de metabolismo hepático. Não é de esperar que a farmacocinética de denosumab seja afetada pelo compromisso hepático.

População pediátrica

Vysribli não deve ser utilizado em populações pediátricas (ver secções 4.2 e 5.1).

Num estudo de fase III de doentes pediátricos com osteogénese imperfeita (N = 153), as concentrações séricas máximas de denosumab foram observadas no dia 10 em todos os grupos etários. Nas administrações de 3 em 3 meses e de 6 em 6 meses, observou-se que as concentrações séricas mínimas médias de denosumab eram mais elevadas em crianças com 11 a 17 anos de idade, enquanto que as crianças com 2 a 6 anos de idade tinham as concentrações mínimas médias mais baixas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida em macacos cinomolgos, as doses de denosumab que resultaram em exposições sistémicas 100 a 150 vezes superiores à dose humana recomendada não tiveram impacto na fisiologia cardiovascular, na fertilidade masculina ou feminina, nem produziram toxicidade específica de órgãos-alvo.

Não foram avaliados testes padrão para investigar o potencial de genotoxicidade de denosumab já que os referidos testes não são relevantes para esta molécula. Contudo, dada a sua natureza, é improvável que denosumab possua potencial de genotoxicidade.

O potencial carcinogénico de denosumab não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos pré-clínicos conduzidos em ratinhos *knockout* sem RANK ou RANKL, observou-se uma alteração na formação de gânglios linfáticos no feto. Observou-se ainda a ausência de lactação devido à inibição da maturação das glândulas mamárias (desenvolvimento lóbulo-alveolar da glândula durante a gravidez) em ratinhos *knockout* com ausência de RANK ou RANKL.

Num estudo com macacos cinomolgos com administração de denosumab durante um período equivalente ao primeiro trimestre com exposições até 99 vezes superiores à AUC da dose humana (60 mg de 6 em 6 meses), não houve qualquer evidência de danos maternos ou fetais. Neste estudo, os gânglios linfáticos fetais não foram examinados.

Num outro estudo em macacos cinomolgos com exposição a doses de denosumab, durante a gravidez, 119 vezes maiores à AUC da dose em humanos (60 mg de 6 em 6 meses) houve um aumento do número de nados mortos e de mortalidade pós-natal; um crescimento anormal do osso resultando na redução da força do osso, redução da hematopoiese e mau alinhamento da dentição; ausência de gânglios linfáticos periféricos; e redução do crescimento neonatal. Não foi estabelecido um grau de frequência de efeitos adversos para efeitos reprodutores. Depois de um período de 6 meses após o nascimento, as alterações relacionadas com o osso mostraram melhorias e não existiu qualquer efeito na erupção da dentição. No entanto, persistiram os efeitos nos gânglios linfáticos e o mau alinhamento dentário, e foi observada mineralização mínima a moderada em múltiplos tecidos de um animal (sem certeza de existir relação com o tratamento). Não houve evidência de danos maternos anteriores ao parto; efeitos adversos maternos ocorreram de uma forma não frequente durante o parto. O desenvolvimento da glândula mamária materna foi normal.

Em estudos pré-clínicos sobre a qualidade do osso em macacos a fazerem tratamento a longo prazo com denosumab, as diminuições da remodelação óssea foram associadas a melhoria da resistência

óssea e da histologia normal do osso. Os valores de cálcio diminuíram temporariamente e os valores de hormona paratiroide aumentaram temporariamente em macacos ovariectomizados tratados com denosumab.

Em ratinhos machos modificados por engenharia genética de modo a exprimirem o huRANKL (ratinhos *knock-in*), os quais foram sujeitos a fratura transcortical, denosumab atrasou a remoção de cartilagem e a remodelação do calo da fratura em comparação com os controlos, mas a resistência biomecânica não foi adversamente afetada.

Os ratinhos *knockout* (ver secção 4.6) com ausência de RANK ou RANKL mostraram um peso corporal reduzido, redução de crescimento ósseo e ausência de erupção dentária. Nos ratinhos recém-nascidos, a inibição do RANKL (alvo da terapêutica com denosumab) com doses elevadas de um composto de osteoprotegerina ligada ao Fc (OPG-Fc) foi associada à inibição do crescimento ósseo e da erupção dentária. Estas alterações foram parcialmente reversíveis neste modelo quando a administração de inibidores do RANKL foi descontinuada. Os primatas adolescentes aos quais se administrou uma dose de denosumab 27 e 150 vezes (dose de 10 e 50 mg/kg) superior à exposição clínica apresentaram placas de crescimento anormais. Logo, o tratamento com denosumab pode comprometer o crescimento ósseo em crianças com placas de crescimento abertas e pode inibir a erupção dentária.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial*

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)*

Sorbitol (E420)

Polissorbato 20

Água para preparações injetáveis

* O tampão de acetato é formado pela mistura de ácido acético com hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Uma vez retirado do frigorífico, Vysribli pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) até 30 dias no recipiente de origem. Tem de ser utilizado no prazo de 30 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um ml de solução numa seringa pré-cheia, de vidro do tipo I, para utilização única, com uma agulha de aço inoxidável de calibre 27 gauge, com proteção da agulha.

Apresentação de uma seringa pré-cheia, em embalagem blister (seringa pré-cheia com proteção da agulha).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- A solução deve ser inspecionada antes da administração. Não injetar a solução se esta contiver partículas ou se estiver turva ou descolorada.
- Não agitar.
- Para evitar desconforto no local de injeção, deixe que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente (até 25°C) antes de injetar e injete lentamente.
- Injete todo o conteúdo da seringa pré-cheia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1993/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot No. 423 / P A
Gide Sarkhej Moraiya
382 213
Índia

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50, 95-200,
Pabianice, Polónia

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deverá assegurar que o cartão lembrete relacionado com a osteonecrose da mandíbula está implementado.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vysribli 60 mg solução injetável em seringa pré-cheia
denosumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Seringa pré-cheia de 1 ml contendo 60 mg de denosumab (60 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Uma seringa pré-cheia com proteção automática da agulha.

Uma seringa pré-cheia.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.

Importante: leia o folheto informativo antes de manipular a seringa pré-cheia.

Não agitar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1993/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vysribli

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

SERINGA PRÉ-CHEIA EM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vysribli 60 mg injetável
denosumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

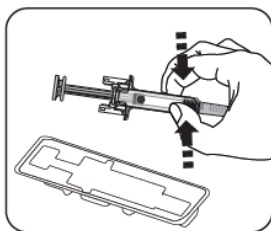
4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

SC

Data da próxima injeção



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vysribli 60 mg injetável
denosumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

TEXTO DO CARTÃO LEMBRETE (incluído na embalagem)

Vysribli 60 mg injetável

denosumab
intas

__/__/__

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vysribli 60 mg solução injetável em seringa pré-cheia denosumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- O seu médico vai dar-lhe um cartão lembrete que contém informações de segurança importantes que você deverá saber antes e durante o seu tratamento com Vysribli.

O que contém este folheto:

1. O que é Vysribli e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Vysribli
3. Como utilizar Vysribli
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vysribli
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vysribli e para que é utilizado

O que é Vysribli e como funciona

Vysribli contém denosumab, uma proteína (anticorpo monoclonal) que interfere com a ação de outra proteína, de modo a tratar a perda óssea e a osteoporose. O tratamento com Vysribli torna o osso mais forte e com menor probabilidade de partir.

O osso é um tecido vivo e está sempre a ser renovado. Os estrogénios ajudam a manter os ossos saudáveis. Depois da menopausa, os níveis de estrogénios diminuem o que pode fazer com que os ossos se tornem finos e frágeis. Isto pode levar eventualmente a uma doença chamada osteoporose. A osteoporose também pode ocorrer em homens devido a uma série de causas, incluindo o envelhecimento e/ou um nível baixo da hormona masculina testosterona. Também pode ocorrer em doentes que estejam a receber glucocorticoides. Muitos doentes com osteoporose não têm sintomas mas continuam a estar em risco de partir ossos, especialmente os da coluna, anca e punhos.

A cirurgia ou os medicamentos que impedem a produção de estrogénios ou de testosterona utilizados para tratar doentes com cancro da mama ou da próstata também podem levar a perda óssea. Os ossos tornam-se mais fracos e partem com maior facilidade.

Para que é utilizado Vysribli

Vysribli é utilizado para tratar:

- a osteoporose em mulheres depois da menopausa (pós-menopáusicas) e homens que têm um risco acrescido de fratura (fratura de ossos) reduzindo o risco de fraturas da coluna, da anca e de outras fraturas que não estas.
- a perda óssea resultante da redução do nível hormonal (testosterona) causada por cirurgia ou pelo tratamento com medicamentos em doentes com cancro da próstata.

- a perda óssea resultante do tratamento de longa duração com glucocorticoides em doentes que têm um risco aumentado de fratura.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Vysribli

Não utilize Vysribli:

- se tem valores de cálcio baixos no sangue (hipocalcemia).
- se tem alergia ao denosumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Vysribli.

Enquanto estiver em tratamento com Vysribli pode desenvolver uma infeção na pele com sintomas tais como inchaço, vermelhidão na pele, mais frequentemente na parte inferior da perna, com uma sensação de calor e dolorosa ao toque (inflamação dos tecidos), e possivelmente com sintomas de febre. Por favor informe imediatamente o seu médico se desenvolver qualquer um destes sintomas.

Também deve tomar suplementos de cálcio e de vitamina D enquanto estiver em tratamento com Vysribli. O seu médico discutirá isto consigo.

Pode ter valores de cálcio baixos no sangue enquanto está a ser tratado com Vysribli. Por favor informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes sintomas: espasmos, contrações ou câibras nos seus músculos, e/ou entorpecimento ou formigamento nos seus dedos das mãos, dedos dos pés ou à volta da sua boca, e/ou convulsões, confusão ou perda de consciência.

Em casos raros, foram comunicados valores de cálcio extremamente baixos no sangue levando a hospitalizações e até a reações potencialmente fatais. Por isso, antes de cada dose e nos doentes com predisposição para a hipocalcemia nas duas semanas após a dose inicial, os valores de cálcio no sangue serão verificados (através de análises de sangue).

Informe o seu médico se tem ou teve problemas graves nos rins, insuficiência renal ou se já precisou de diálise ou se está a tomar medicamentos denominados glucocorticoides (tais como a prednisolona ou a dexametasona), uma vez que tal pode aumentar o seu risco de ter um valor de cálcio baixo no sangue se não tomar suplementos de cálcio.

Problemas na sua boca, dentes ou mandíbula

Um efeito indesejável denominado osteonecrose da mandíbula (ONM) (lesão óssea do maxilar) tem sido comunicado raramente (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas) em doentes a receber Vysribli para a osteoporose. O risco de ONM está aumentado em doentes tratados por um longo período de tempo (pode afetar até 1 em 200 pessoas se tratadas durante 10 anos). ONM também pode surgir após ter interrompido o tratamento. É importante que tente prevenir que a ONM se desenvolva uma vez que pode ser uma situação médica dolorosa e difícil de tratar. Por forma a reduzir o risco de desenvolver ONM, tome as seguintes precauções:

Antes de receber tratamento, informe o seu médico ou enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tem algum problema na sua boca ou dentes tais como saúde oral deficiente, doença nas gengivas, ou se planeia uma extração dentária.
- não recebe cuidados orais de rotina ou não faz um *check-up* oral há muito tempo.
- é fumador (uma vez que tal pode aumentar o risco de ter problemas orais).
- foi tratado anteriormente com um bifosfonato (utilizado para tratar ou prevenir doenças ósseas).
- está a tomar medicamentos denominados corticosteroides (tais como a prednisolona ou a dexametasona).
- tem cancro.

O seu médico pode pedir-lhe que efetue uma avaliação dentária antes de iniciar o tratamento com Vysribli.

Enquanto estiver a ser tratado, deve manter uma boa higiene oral e fazer *check-ups* de rotina. Se usar próteses dentárias deve assegurar-se de que estas estão ajustadas adequadamente. Se estiver em tratamento oral ou se vai realizar uma cirurgia oral (p. ex., extração dentária), informe o seu médico sobre o seu tratamento oral e diga ao seu dentista que está a ser tratado com Vysribli.

Contacte imediatamente o seu médico ou dentista se sentir alguns problemas na sua boca ou dentes, tais como dentes a abanar, dor ou inchaço, ou ferida que não cicatriza ou supuração, uma vez que estes podem ser sinais de ONM.

Fraturas atípicas na coxa

Algumas pessoas podem desenvolver fraturas atípicas no osso da sua coxa enquanto estão a ser tratadas com Vysribli. Contacte o seu médico se tem dores novas ou atípicas na coxa, anca ou virilha.

Crianças e adolescentes

Vysribli não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Vysribli

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a ser tratado com outro medicamento contendo denosumab.

Não deve receber Vysribli juntamente com outro medicamento contendo denosumab.

Gravidez e aleitamento

Vysribli não foi testado em mulheres grávidas. É importante informar o seu médico se está grávida; pensa estar grávida; ou planeia engravidar. Não é recomendado utilizar Vysribli se estiver grávida. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiverem em tratamento com Vysribli e pelo menos até 5 meses após terem parado o tratamento com Vysribli.

Se ficar grávida durante o tratamento com Vysribli ou em menos de 5 meses após ter parado o tratamento com Vysribli, por favor informe o seu médico.

Desconhece-se se Vysribli é excretado no leite materno. É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deverá parar de amamentar ou se deverá parar de utilizar Vysribli, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Vysribli para a mãe.

Se está a amamentar durante o tratamento com Vysribli, por favor informe o seu médico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Vysribli sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Vysribli contém sorbitol

Este medicamento contém 46 mg de sorbitol em cada ml de solução.

Vysribli contém polissorbato 20

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis de 1 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem quaisquer alergias conhecidas.

Vysribli contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 60 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Vysribli

A dose recomendada é de uma seringa pré-cheia de 60 mg administrada uma vez de 6 em 6 meses, na forma de uma injeção única sob a pele (subcutânea). As melhores zonas para injetar são a parte superior das coxas e o abdómen. O seu prestador de cuidados também pode utilizar a parte superior do seu braço. Consulte o seu médico sobre a data de uma possível próxima injeção. Cada embalagem de Vysribli contém um rótulo destacável, que pode ser removido do blister e utilizado para manter um registo da data da sua próxima injeção.

Também deve tomar suplementos de cálcio e de vitamina D enquanto estiver em tratamento com Vysribli. O seu médico discutirá isto consigo.

O seu médico pode decidir que é melhor ser você ou um prestador de cuidados a administrar Vysribli. O seu médico ou prestador de cuidados de saúde mostrar-lhe-ão como utilizar Vysribli. Para ver as instruções sobre como injetar Vysribli, por favor leia a secção no fim deste folheto informativo.

Não agitar.

Caso se tenha esquecido de utilizar Vysribli

Se se esquecer de receber uma dose de Vysribli, a injeção deve ser administrada assim que possível. Daí em diante, as injeções devem ser cuidadosamente marcadas de 6 em 6 meses a partir da data da última injeção.

Se parar de utilizar Vysribli

Para obter o maior benefício do seu tratamento na redução do risco de fraturas, é importante que utilize Vysribli durante o período de tempo prescrito pelo seu médico. Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pouco frequentemente, os doentes a receber Vysribli podem desenvolver infeções da pele (predominantemente inflamação dos tecidos). **Informe imediatamente o seu médico** se desenvolver algum destes sintomas enquanto estiver a receber Vysribli: inchaço, vermelhidão na pele, mais frequentemente na parte inferior da perna, com uma sensação de calor e dolorosa ao toque, e possivelmente com sintomas de febre.

Raramente, os doentes a receber Vysribli podem desenvolver dor na boca e/ou mandíbula, inchaço ou ferida na boca ou mandíbula que não cicatriza, supuração, dormência ou sensação de peso na mandíbula, ou dente a abanar. Estes podem ser sinais de lesão óssea no maxilar (osteonecrose).

Informe imediatamente o seu médico ou dentista caso desenvolva algum destes sintomas enquanto está a ser tratado com Vysribli ou após ter interrompido o tratamento.

Raramente, os doentes a receber Vysribli podem ter valores de cálcio baixos no sangue (hipocalcemia); valores de cálcio extremamente baixos no sangue podem levar a hospitalizações e podem até ser potencialmente fatais. Os sintomas incluem espasmos, contrações ou câibras dos músculos, e/ou dormência ou formigamento nos dedos das mãos e dos pés ou à volta da sua boca e/ou convulsões, confusão ou perda de consciência. Se algum destes sintomas se aplica a si, **informe imediatamente o seu médico**. Valores de cálcio baixos no sangue podem também originar uma alteração no ritmo do seu coração denominada prolongamento do intervalo QT que pode ser visto através de um eletrocardiograma (ECG).

Podem ocorrer raramente fraturas do osso da coxa em doentes a receber Vysribli. **Contacte o seu médico** se sentir dores novas ou raras na sua coxa, anca ou virilha uma vez que tal poderá ser uma indicação precoce de uma possível fratura da coxa.

Poderão ocorrer raramente reações alérgicas em doentes a receber Vysribli. Os sintomas incluem inchaço da cara, lábios, língua, garganta ou outras partes do corpo; erupção na pele, comichão ou urticária na pele, pieira ou dificuldade em respirar. **Por favor informe o seu médico** se desenvolver algum destes sintomas enquanto está a ser tratado com Vysribli.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor no osso, articulação e/ou músculo que pode ser por vezes grave;
- dor no braço ou na perna (dor nas extremidades).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- dor ao urinar, urinar com frequência, sangue na urina, incapacidade para reter a urina;
- infeção do trato respiratório superior;
- dor, formigamento ou dormência que se estende pela perna abaixo (ciática);
- prisão de ventre;
- desconforto abdominal;
- erupção na pele;
- afeção da pele com comichão, vermelhidão e/ou secura (eczema);
- perda de cabelo (alopecia).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- febre, vómitos e dor ou desconforto abdominal (diverticulite);
- infeção do ouvido;
- erupção que pode ocorrer na pele ou feridas na boca (erupções medicamentosas liquenoides).

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- reação alérgica que pode danificar os vasos sanguíneos, sobretudo na pele (p. ex., manchas de cor púrpura ou vermelha-acastanhada, urticária ou úlceras cutâneas) (vasculite por hipersensibilidade).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesão óssea do ouvido.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste

folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vysribli

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A sua seringa pré-cheia pode ficar fora do frigorífico até atingir a temperatura ambiente (até 25°C) antes de injetar. Assim tornará a injeção mais confortável. Uma vez fora do frigorífico para atingir a temperatura ambiente (até 25°C), a seringa deve ser utilizada no prazo de 30 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vysribli

- A substância ativa é denosumab. Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 60 mg de denosumab (60 mg/ml).
- Os outros componentes são ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis (ver secção 2. Vysribli contém sorbitol, Vysribli contém polissorbato 20 e Vysribli contém sódio).

Qual o aspeto de Vysribli e conteúdo da embalagem

Vysribli é uma solução injetável límpida, incolor a amarelo pálido fornecida numa seringa pré-cheia pronta a utilizar.

Cada embalagem contém uma seringa pré-cheia com uma proteção da agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomiarska 50, 95-200,
Pabianice, Polónia

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT/BG/BY/CZ/DK/EE/EL/FI/FR/HR/HU/IE/IS/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

Altamedics GmbH

Phone: +49 221 277 299 100

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

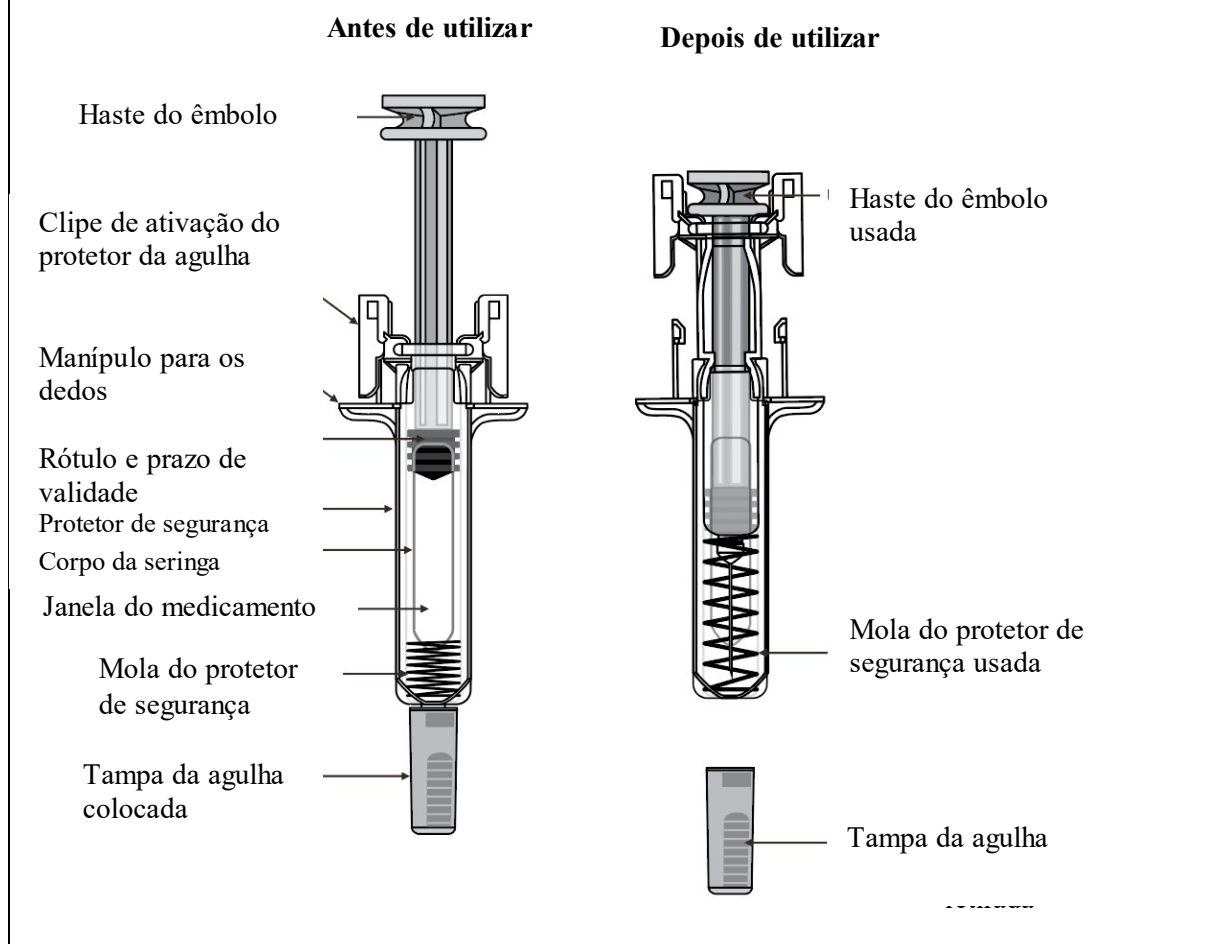
Este folheto informativo foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês AAAA}>

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Instruções de utilização:

Guia dos componentes



Importante

Antes de utilizar a seringa pré-cheia de Vysribli com protetor automático de agulha, leia esta informação importante:

- É importante que não tente administrar a si próprio a injeção se não tiver recebido formação do seu médico ou do seu prestador de cuidados de saúde.
- Vysribli é administrado com uma injeção dada no tecido mesmo por baixo da pele (injeção subcutânea).
- ✗ **Não** retire a tampa cinzenta da agulha da seringa pré-cheia até estar pronto para injetar.
- ✗ **Não** use a seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura. Use uma nova seringa pré-cheia e telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde.
- ✗ **Não** tente ativar a seringa pré-cheia antes de injetar.
- ✗ **Não** toque nos cliques de ativação do protetor da agulha antes de utilizar. Tocá-los pode causar a ativação precoce do protetor da agulha
- ✗ **Não** tente remover o protetor de segurança da seringa transparente da seringa pré-cheia.

Telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde se tiver quaisquer questões.

Passo 1: Preparação

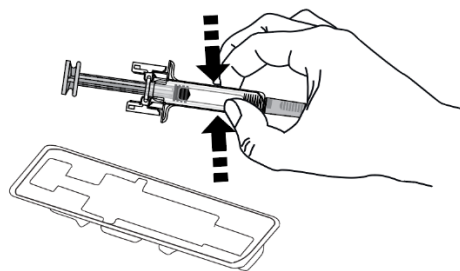
A Retire a embalagem da seringa pré-cheia do frigorífico. Retire a embalagem da seringa pré-cheia da caixa e reúna todos os utensílios necessários para a sua injeção: compressas embebidas em álcool, algodão ou gaze e um contentor para compressas e objetos cortantes (não incluído).

Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de injetar. Lave cuidadosamente as suas mãos com sabão e água.

Coloque a nova seringa-pré-cheia e os outros utensílios numa superfície limpa e bem iluminada.

- ✗ **Não** tente aquecer a seringa utilizando uma fonte de calor tal como água quente ou micro-ondas.
- ✗ **Não** deixe a seringa pré-cheia exposta à luz solar direta.
- ✗ **Não** agite a seringa pré-cheia.
- **Mantenha a seringa pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.**

B Abra a embalagem, retirando a cobertura. Segure no protetor de segurança da seringa para remover a seringa pré-cheia da embalagem.

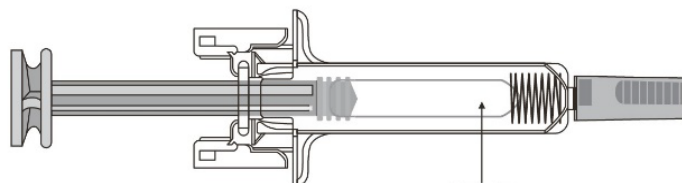


Agarre aqui

Por razões de segurança:

- ✗ **Não** agarre no êmbolo.
- ✗ **Não** agarre na tampa cinzenta da agulha.

C Inspecione o medicamento e a seringa pré-cheia.



Janela do medicamento

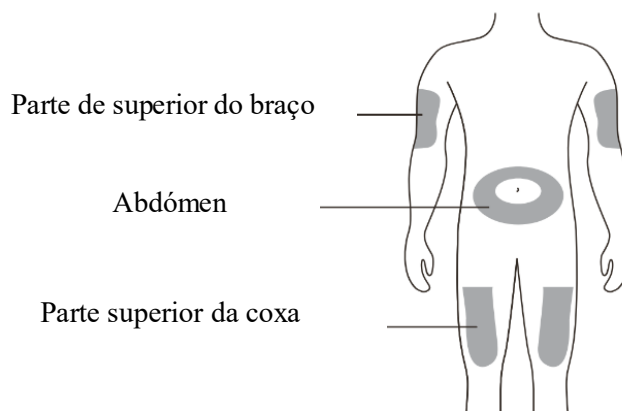
✘ Não utilize a seringa pré-cheia se:

- O medicamento estiver turvo ou contiver partículas. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo pálido.
- Qualquer parte parecer rachada ou partida.
- Faltar a tampa cinzenta da agulha ou não estiver colocada com segurança.
- O prazo de validade impresso no rótulo já tiver ultrapassado o último dia do mês indicado.

Em todas estas situações, telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

Passo 2: Prepare-se

A Lave cuidadosamente as suas mãos. Prepare e limpe o seu local de injeção.



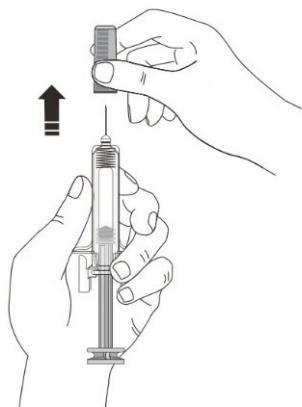
Pode utilizar:

- A parte superior da coxa.
- O abdómen, exceto a 5 cm (2 polegadas) da área à volta do seu umbigo.
- Área externa superior dos braços (apenas se outra pessoa lhe estiver a dar a injeção). Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool. Deixe a sua pele secar.

✘ Não toque no local de injeção antes de injetar.

! Não injete em áreas onde a pele se encontra macia, dorida, vermelha ou rija. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.

B Cuidadosamente puxe a tampa cinzenta de uma só vez para fora e longe do seu corpo.



Não rode ou dobre a tampa da agulha..

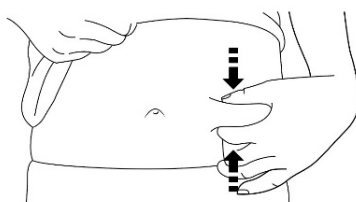
Não segure na seringa pré-cheia pela haste do êmbolo.

Elimine a tampa da agulha no contentor de objetos cortantes..

Não toque na agulha, nem deixe que toque em qualquer superfície.

Não torne a colocar a tampa na agulha.

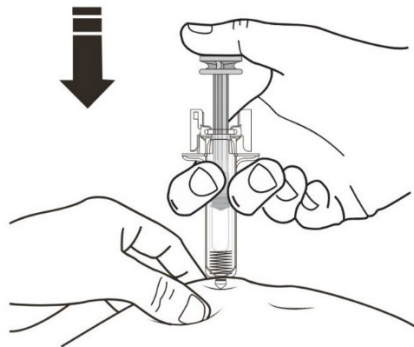
C Comprima o seu local de injeção para criar uma superfície firme.



É importante manter a pele comprimida quando injetar.

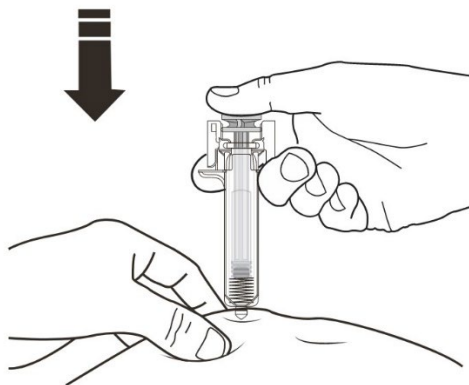
Passo 3: Injetar

A Segure a pele comprimida. **INSIRA** a agulha na pele.



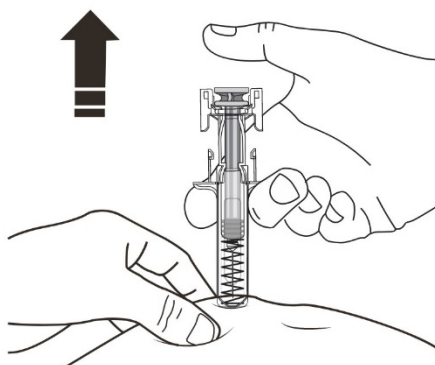
X **Não** toque na área da pele que foi limpa.

B EMPURRE o êmbolo devagar e com uma pressão constante até sentir ou ouvir um “estalido”. Empurre até ao fim durante o estalido.



É importante empurrar durante o “estalido” para injetar toda a dose.

C LIBERTE o seu polegar. Depois RETIRE a seringa da pele.



Depois de libertar o êmbolo, a proteção de segurança da seringa pré-cheia vai tapar com segurança a agulha de injeção.

✘ Não coloque a tampa cinzenta da agulha de volta nas seringas pré-cheias usadas.

Passo 4: Finalização

A Deite fora a seringa pré-cheia usada e outros equipamentos num contentor para objetos cortantes.



Os medicamentos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Mantenha a seringa e o contentor de objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.

- ✗ **Não** reutilize a seringa pré-cheia.
- ✗ **Não** recicle seringas pré-cheias ou não as deite fora no lixo doméstico.

B

Examine o local de injeção.

Se houver sangue, pressione com uma bola de algodão ou uma compressa de gaze no seu local de injeção. **Não** esfregue o local da injeção. Aplique um penso rápido se necessário.