

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CONBRIZA 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει βαζεδοξιφένη οξική που ισοδυναμεί με 20 mg βαζεδοξιφένης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 142,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, σε σχήμα καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο στη μία πλευρά με τα γράμματα “WY20”. Το δισκίο έχει μήκος περίπου 1,5 cm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CONBRIZA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Έχει αποδειχθεί σημαντική μείωση στην επίπτωση εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων· η αποτελεσματικότητα στα κατάγματα του ισχίου δεν έχει τεκμηριωθεί.

Όταν επιλέγεται το CONBRIZA ή άλλες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων, πρέπει για κάθε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα ατομικά, να λαμβάνονται υπόψη τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, οι επιδράσεις στη μήτρα και τους ιστούς του μαστού καθώς και τα οφέλη και οι κίνδυνοι από το καρδιαγγειακό (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του CONBRIZA είναι ένα δισκίο μια φορά την ημέρα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δόσεις υψηλότερες από τα 20 mg δε συνιστώνται επειδή δεν υπάρχει καμία αποδεδειγμένη αυξημένη αποτελεσματικότητα και υψηλότερες δόσεις μπορεί να σχετίζονται με επιπρόσθετο κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συμπληρώματα ασβεστίου και/ή βιταμίνης D πρέπει να προστίθενται στη διατροφή, αν δεν είναι επαρκής η ημερήσια ποσότητα που λαμβάνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η βαζεδοξιφένη δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται προσοχή στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βαζεδοξιφένης δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία· δε συνιστάται η χρήση στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης λόγω της ηλικίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της βαζεδοξιφένης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της εν των βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης αμφιβληστροειδικής φλέβας.

Το CONBRIZA ενδείκνυται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η βαζεδοξιφίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3).

Αιμορραγία μήτρας άγνωστης αιτιολογίας.

Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα καρκίνου του ενδομητρίου· η ασφάλεια σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του CONBRIZA δε συνιστάται σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για επεισόδια φλεβικής θρομβοεμβολής. Το CONBRIZA σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ). Σε κλινικές μελέτες, η υψηλότερη συχνότητα ΦΘΕ παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας, με ένα σχετικό κίνδυνο 2,69 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μετά από 3 έτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,63 και μετά τη περίοδο των 5 ετών της μελέτης ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,50· μετά από 7 έτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,51 (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Οι παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με τα περιστατικά ΦΘΕ σε κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν: προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, ακινητοποίηση, χειρουργική επέμβαση, σοβαρό τραυματισμό και κακοήθεια. Το CONBRIZA πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ακινητοποίησης (π.χ., κατά την ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση, μετά από παρατεταμένο κλινοστατισμό) και η θεραπεία πρέπει να ξεκινά εκ νέου μόνο αφού ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός. Επιπλέον, οι γυναίκες που λαμβάνουν το CONBRIZA, πρέπει να συμβουλευούνται να κινούνται τακτικά κατά τη διάρκεια πολύωρων ταξιδιών.

Η βαζεδοξιφίνη δεν έχει μελετηθεί σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ασφάλεια του σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί και η χρήση του δε συνιστάται στον πληθυσμό αυτό.

Δεν υπάρχουν δεδομένα υπερπλασίας του ενδομητρίου. Οποιαδήποτε αιμορραγία της μήτρας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το CONBRIZA δεν είναι αναμενόμενη και πρέπει να διερευνηθεί πλήρως.

Η βαζεδοξιφένη δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με επίπεδα τριγλυκεριδίων >300 mg/dl (> 3,4 mmol/litre). Μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό· συνεπώς, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερτριγλυκεριδαιμία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η ασφάλεια του CONBRIZA σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πρώιμου ή του προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Επομένως, η βαζεδοξιφένη δε συνιστάται για θεραπεία ή πρόληψη καρκίνου του μαστού.

Η βαζεδοξιφένη δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία· επομένως στον πληθυσμό αυτό απαιτείται προσοχή.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρουσίασαν αύξηση κατά 4,3 φορές στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) [κατά μέσο όρο] συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου. Η χρήση στον πληθυσμό αυτό δε συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.2. και 5.2).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το CONBRIZA περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία μελέτη 30 ημερών, η βαζεδοξιφένη αύξησε τις συγκεντρώσεις σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων των συνδεόμενων με σφαιρίνη κορτικοστεροειδών (CBG), της σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και της συνδεόμενης με την θυροξίνη σφαιρίνης (TBG).

Η βαζεδοξιφένη μεταβολίζεται στο έντερο και το ήπαρ από τα ένζυμα διφωσφορικής ουριδίνης γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT) (βλ. παράγραφο 5.2). Ο μεταβολισμός της βαζεδοξιφένης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση ουσιών που είναι γνωστό ότι επάγουν τα UGTs, όπως ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και, δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συστηματικές συγκεντρώσεις της βαζεδοξιφένης.

Η βαζεδοξιφένη υπόκειται σε ελάχιστο μέχρι καθόλου μεταβολισμό μέσω του κυττοχρώματος P450 (CYP). Η βαζεδοξιφένη δεν επάγει ή αναστέλλει τις δραστηριότητες σημαντικών ισοενζύμων του CYP. *In vitro* δεδομένα δείχνουν ότι η βαζεδοξιφένη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω του CYP.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βαζεδοξιφένης και των παρακάτω φαρμακευτικών προϊόντων: ιβουπροφαίνη, ατορβαστατίνη, αζιθρομυκίνη ή ενός αντιόξινου που περιέχει αργίλιο και υδροξείδιο του μαγνησίου. Βάσει των προσδιοριζόμενων *in vitro* χαρακτηριστικών σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της βαζεδοξιφένης, δεν είναι πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη βαρφαρίνη, τη διγοξίνη και τη διαζεπάμη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το CONBRIZA προορίζεται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντενδείκνυται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της βαζεδοξιφένης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε κουνέλια κατέδειξαν τοξικότητα

στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η βαζεδοξιφένη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το CONBRIZA ενδείκνυται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το CONBRIZA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε κλινικές δοκιμές, η υπνηλία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια και οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται για την πιθανή επίδραση στην οδήγηση και χειρισμό μηχανών.

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν οπτικά συμπτώματα όπως οπτική οξύτητα μειωμένη ή θαμπή όραση. Εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών που απαιτεί ακριβή οπτική αντίληψη, μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα, ή έως ότου λάβουν συμβουλή από τον ιατρό τους ότι είναι ασφαλές να το κάνουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του CONBRIZA έχει αξιολογηθεί σε δύο πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό φάρμακο, δοκιμές Φάσης 3: 7.492 κατάλληλες για αξιολόγηση μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε δοκιμή αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης διάρκειας τριών ετών (1.886 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφένη 20 mg, 1.872 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφένη 40 mg, 1.849 γυναίκες έλαβαν ραλοξιφένη, 1.885 γυναίκες έλαβαν εικονικό φάρμακο) και 1.583 κατάλληλες για αξιολόγηση μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε δοκιμή πρόληψης της οστεοπόρωσης διάρκειας 2 ετών (321 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφένη 10 mg, 322 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφένη 20 mg, 319 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφένη 40 mg, 311 γυναίκες έλαβαν ραλοξιφένη, 310 γυναίκες έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερες σχετιζόμενες με τα φάρμακα ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν εξάψεις και μυϊκοί σπασμοί (που συμπεριλαμβάνουν κράμπες στα κάτω άκρα).

Κατάλογος σε πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα ασφαλείας στον ακόλουθο πίνακα έχουν προκύψει από κλινικές δοκιμές αλλά και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τις ακόλουθες συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Υπνηλία		
Οφθαλμικές διαταραχές			Θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας*	Διαταραχές όρασης/Οφθαλμικά περιστατικά [#]
Καρδιακές διαταραχές				Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη		Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονική εμβολή*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ξηροστομία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί (περιλαμβανουν και κράμπες στα κάτω άκρα)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα περιφερικό			
Παρακλινικές εξετάσεις		Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Στη δοκιμή για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε 7.492 ασθενείς κατάλληλες για αξιολόγηση (μέση ηλικία=66 ετών), οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαζεδοξифένη διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη στα 3 χρόνια της περιόδου της μελέτης ήταν 2,86 στην ομάδα της βαζεδοξифένης 20 mg και 1,76 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και κατά τη διάρκεια της περιόδου των 5-ετών της μελέτης ήταν 2,34 στην ομάδα της βαζεδοξифένης 20 mg και 1,56 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη στα 7 χρόνια της περιόδου της μελέτης ήταν 2,06 στην ομάδα της βαζεδοξифένης 20 mg και 1,36 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν υψηλότερη τον πρώτο χρόνο με ένα σχετικό κίνδυνο 2,69. Μετά από 3 έτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,63 και μετά τη περίοδο των 5 ετών της μελέτης ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,50. Μετά από την περίοδο των 7 χρόνων της μελέτης ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,51 (βλέπε παράγραφο 5.1). Θα μπορούν επίσης να παρατηρηθούν και άλλα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

#Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές οφθαλμικών περιστατικών εκτός από θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας. Αυτές οι αναφορές περιλάμβαναν μειωμένη οπτική οξύτητα, θαμπή όραση, φωτοψία, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διαταραχή όρασης, ξηροφθαλμία, οίδημα βλεφάρου, βλεφαρόσπασμος, πόνος του οφθαλμού και οίδημα του οφθαλμού. Η βαθύτερη προέλευση αυτών των περιστατικών είναι αβέβαιη. Εάν εμφανιστούν οφθαλμικά περιστατικά, πρέπει να δίδεται η συμβουλή στους ασθενείς να ζητήσουν ιατρική βοήθεια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και τροποποιητές του γεννητικού συστήματος, εκλεκτικός τροποποιητής των υποδοχέων οιστρογόνων, κωδικός ATC: G03XC02.

Μηχανισμός δράσης

Η βαζεδοξифένη ανήκει στην κατηγορία ουσιών που είναι γνωστές ως εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs). Η βαζεδοξифένη δρα τόσο ως αγωνιστής υποδοχέων οιστρογόνων όσο και ως ανταγωνιστής υποδοχέων οιστρογόνων, ανάλογα με το κύτταρο και τον τύπο του ιστού και τα γονίδια - στόχους. Η βαζεδοξифένη μειώνει την οστική απορρόφηση και τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού στα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Οι δράσεις αυτές στην οστική αναδόμηση οδηγούν σε αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD), η οποία, με τη σειρά της, συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου καταγμάτων. Στους ιστούς της μήτρας και του μαστού, η βαζεδοξифένη δρα κυρίως ως ανταγωνιστής των υποδοχέων οιστρογόνων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της βαζεδοξιφένης τεκμηριώθηκε σε δύο πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό φάρμακο, δοκιμές Φάσης 3: μια δοκιμή θεραπείας της οστεοπόρωσης 3 ετών και μια δοκιμή πρόληψης της οστεοπόρωσης 2 ετών.

Μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας 66 ετών, με εύρος από 50 έως 85 έτη και μέσο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την εμμηνόπαυση 19,5 έτη) έλαβαν βαζεδοξιφένη (20 mg ή 40 mg ημερησίως), ραλοξιφένη (60 mg ημερησίως), ή εικονικό φάρμακο για να εκτιμηθεί η επίπτωση εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων μέσα σε 3 χρόνια (3-ετής κεντρική μελέτη). Η κεντρική 3-ετής μελέτη, παρατάθηκε δύο φορές, με δύο 2-ετής, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο επεκτάσεις, με αποτέλεσμα μία πλήρη διάρκεια θεραπείας έως 7 έτη (7-ετής μελέτη). Συνολικά 3.146 άτομα συνέχισαν εντός της πρώτης 2-ετούς επέκτασης (βαζεδοξιφένη 20 mg: n = 1.047, βαζεδοξιφένη 40/20 mg: n = 1.041, εικονικό φάρμακο: n = 1.058). Η δόση βαζεδοξιφένης των 40 mg μειώθηκε σε δόση 20 mg μετά από περίπου 4 χρόνια. Η ομάδα της ραλοξιφένης είχε διακοπεί κατά τη διάρκεια της πρώτης 2-ετούς παράτασης. Συνολικά, 1.732 άτομα συνέχισαν στη δεύτερη 2-ετή επέκταση (βαζεδοξιφένη 20 mg: n=560, βαζεδοξιφένη 40/20 mg: n=582, και εικονικό φάρμακο: n=590). Όλες οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν 1.200 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως.

Η μελέτη αυτή περιελάμβανε κυρίως ασθενείς Καυκάσιας φυλής (87,3%), οι οποίες ήταν είτε οστεοπορωτικές χωρίς σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη (T-score BMD των οσφυϊκών σπονδύλων [ΟΣ], ή του αυχένα του μηριαίου οστού [ΑΜΟ] μεταξύ -2,5 και -4,0) ή οστεοπορωτικές με τουλάχιστον ένα ήπιο σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη. Τα μέσα T-scores των ΟΣ και του ΑΜΟ κατά την έναρξη ήταν -2,4 και -1,7 αντίστοιχα.

Υπήρξε σημαντική μείωση στη επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 3 έτη θεραπείας με βαζεδοξιφένη 20 mg (42%), βαζεδοξιφένη 40 mg (37%) και ραλοξιφένη 60 mg (42%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση στη επίπτωση εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν βαζεδοξιφένη και ραλοξιφένη. Η δράση της θεραπείας ήταν παρόμοια μεταξύ αυτών που παρουσίασαν επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων και εκείνων που δεν είχαν τέτοιο επιπολασμό (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Επίδραση της βαζεδοξιφένης στον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 3 έτη θεραπείας

	Αριθμός ατόμων		Μείωση του απόλυτου κινδύνου	Μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI)
	Βαζεδοξιφένη 20 mg	Εικονικό φάρμακο		
Συνολικός αριθμός ατόμων	n=1.724	n=1.741		
Αριθμός (%) ^α ατόμων με νέο σπονδυλικό κάταγμα	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^β (11%, 62%)
Άτομα χωρίς κάταγμα κατά την έναρξη	n=757	n=760		
Αριθμός (%) ^α ατόμων με ≥ 1 νέο σπονδυλικό κάταγμα	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^γ
Άτομα με ≥ 1 σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη	n=967	n=981		
Αριθμός (%) ^α ατόμων με ≥ 1 νέο σπονδυλικό κάταγμα	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^δ (6%, 68%)

^α Εκτιμήσεις ποσοστού κατά Kaplan-Meier

^β τιμή p=0,015

^γ τιμή p=0,22

^δ τιμή p=0,035

Μετά από 5 χρόνια θεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης παρέμεινε χαμηλότερη στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (4,49%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6,82%) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 36% (p=0,014).

Μετά από 7 χρόνια θεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης παρέμεινε χαμηλότερη στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (7,64%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (9,90%) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 30% (p=0,022).

Η επίπτωση εμφάνισης μη σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν βαζεδοξιφένη 20 mg (5,68%), ραλοξιφένη 60 mg (5,87%) και εικονικό φάρμακο (6,26%). Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση, ως δείκτης του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά την έναρξη προσδιορίστηκε η πιθανότητα κατάγματος στα 10 χρόνια. Η μέση πιθανότητα σοβαρού οστεοπορωτικού κατάγματος στα 10 χρόνια για ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης ήταν 11%. Στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη, η επίπτωση των καταγμάτων συσχετίστηκε με τον κίνδυνο κατάγματος κατά την έναρξη: όσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος κατάγματος, τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος με θεραπεία βαζεδοξιφένης. Σε άτομα στα 10 χρόνια με πιθανότητα κατάγματος περίπου 16% ή περισσότερο, η βαζεδοξιφένη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση κινδύνου όλων των κλινικών καταγμάτων.

Σε μία εκ των υστέρων ανάλυση ο σχετικός κίνδυνος μη σπονδυλικών καταγμάτων σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη μειώθηκε με την αυξημένη πιθανότητα κατάγματος. Σε άτομα με πιθανότητα κατάγματος 20% ή μεγαλύτερη (n=618), ο κίνδυνος μη σπονδυλικών καταγμάτων σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη μειώθηκε κατά 55% (95% CI: 18-76) συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η αύξηση της BMD των οσφυϊκών σπονδύλων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο με τη βαζεδοξιφένη 20 mg και τη ραλοξιφένη 60 mg ήταν σημαντική στους 6 μήνες (1,02% και 1,29% αντιστοίχως) και διατηρήθηκε και στα 3 έτη (1,32% και 2,08% αντιστοίχως). Η επίδραση της

βαζεδοξιφένης στην BMD σε άλλα σημεία του σκελετού ήταν παρόμοια. Οι αυξήσεις της BMD σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρέμειναν στατιστικά σημαντικές σε όλα τα σημεία του σκελετού καθ' όλη τη διάρκεια της 5ετούς θεραπείας με βαζεδοξιφένη. Μετά από 7 χρόνια θεραπείας με βαζεδοξιφένη, η αύξηση της BMD σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρέμεινε στατιστικά σημαντική στον αυχένα του μηριαίου οστού, στον τροχαντήρα του μηριαίου οστού και σε όλο το ισχίο. Μετά από 7 χρόνια θεραπείας με βαζεδοξιφένη 20 mg, η αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική κατάσταση δεν ήταν στατιστικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με βαζεδοξιφένη από ότι στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο.

Όταν εμφανίστηκαν υπερβολική απώλεια οστικής μάζας ή συμβάντα σπονδυλικών καταγμάτων απαιτήθηκε διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη. Η διακοπή αυτή ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,0%) απ' ότι στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (2,8%) ή της ραλοξιφένης 60 mg (2,1%).

Μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης

Στη μελέτη πρόληψης (1.583 άτομα, μέση ηλικία 58 ετών, μέση χρονική διάρκεια από την εμμηνόπαυση 11 χρόνια), συγκρίθηκαν οι δράσεις της βαζεδοξιφένης (10, 20, ή 40 mg ημερησίως), της ραλοξιφένης (60 mg ημερησίως) και του εικονικού φαρμάκου στην BMD. Όλα τα άτομα λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου καθημερινά, τα περισσότερα λάμβαναν 600 mg ασβεστίου (π.χ. Caltrate™) καθημερινά, ενώ κάποια λάμβαναν μέχρι 1200 mg ημερησίως. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε άτομα με T-score BMD των οσφυϊκών σπονδύλων ή του αυχένα του μηριαίου οστού όχι κάτω του -2,5. Το διάμεσο T-score κυμαινόταν από -0,6 έως -1,4 ανάλογα με το σημείο του σκελετού.

Η BMD διατηρήθηκε στα άτομα που έλαβαν βαζεδοξιφένη 20 mg και ραλοξιφένη 60 mg, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της BMD. Η αύξηση της BMD των οσφυϊκών σπονδύλων με την βαζεδοξιφένη 20 mg και την ραλοξιφένη 60 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν σημαντική στους 6 μήνες (1,14% και 1,26%, αντίστοιχα) και διατηρήθηκε μέχρι και τα 2 έτη (1,41% και 1,49% αντιστοίχως). Η επίδραση της βαζεδοξιφένης στην BMD σε άλλα σημεία του σκελετού ήταν παρόμοια.

Κλινική ασφάλεια

Αξιολόγηση της ιστομορφομετρίας οστών και του οστικού μεταβολισμού

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης σε 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας = 66 ετών), ελήφθησαν 121 βιοψίες οστών από τη λαγόνιο ακρολοφία, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου φθωροχρωμίου στα άτομα στην ομάδα της βαζεδοξιφένης, της ραλοξιφένης και του εικονικού φαρμάκου (βαζεδοξιφένη 20 mg = 28, βαζεδοξιφένη 40 mg = 29, ραλοξιφένη 60 mg = 32, εικονικό φάρμακο = 32) μετά από περίπου 2 ή 3 έτη θεραπείας. Η ιστολογική αξιολόγηση της βιοψίας οστών σε όλες τις ομάδες θεραπείας έδειξε σχηματισμό φυσιολογικού πεταλιώδους οστού σε όλα τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε οστεομαλάκυνση, ίνωση στην περιφέρεια του σπογγώδους οστού, ή ίνωσης του μυελού των οστών, κυτταρικής τοξικότητας ή δημιουργίας ινώδους πώρου σε οποιοδήποτε από τα δείγματα βιοψίας οστών σε οποιαδήποτε από τις ομάδες θεραπείας. Στην ιστομορφομετρική αξιολόγηση παρατηρήθηκε φυσική επιμετάλλωση όπως προέκυψε από την ύπαρξη φυσιολογικού πάχους οστεοειδών, φυσιολογικής διάρκειας επιμετάλλωσης, και ρυθμού εναπόθεσης μετάλλων στα οστά.

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη 20 mg και ραλοξιφένη 60 mg οδήγησε σε σημαντική μείωση στους δείκτες οστικής απορρόφησης οστών (C-τελοπεπτιδίο), και οστικού σχηματισμού (οστεοκαλσίνη), όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο, κάτι που δείχνει μείωση του οστικού μεταβολισμού. Με τη θεραπεία με βαζεδοξιφένη παρατηρήθηκαν διάμεσες μειώσεις του C-τελοπεπτιδίου και της οστεοκαλσίνης άνω του 25% σε σύγκριση με την έναρξη. Παρόμοιες μειώσεις στο ρυθμό οστικού μεταβολισμού παρατηρήθηκαν στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης.

Επιδράσεις στο μεταβολισμό λιπιδίων και καρδιαγγειακό σύστημα

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης, μετά από 3 έτη θεραπείας, η βαζεδοξιφένη 20 mg και η

ραλοξιφένη 60 mg οδήγησαν σε σημαντικές μειώσεις των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) χοληστερόλης και σε σημαντική αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, LDL και HDL χοληστερόλης από την έναρξη με τη βαζεδοξιφένη 20 mg ήταν -3,75%, -5,36% και 5,10%, αντίστοιχα, και ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε με τη ραλοξιφένη 60 mg. Η επίδραση στα τριγλυκερίδια στις ομάδες που έλαβαν βαζεδοξιφένη 20 mg και ραλοξιφένη 60 mg ήταν παρόμοια με εκείνη στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Αυτό το προφίλ των λιπιδίων διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της 5ετούς θεραπείας. Η κλινική σημασία των μεταβολών αυτών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η επίδραση της θεραπείας στα λιπίδια ήταν παρόμοια στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης. Η κλινική σημασία των μεταβολών αυτών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Στη μελέτη θεραπείας της οστεοπόρωσης σε 7.492 άτομα (μέση ηλικία = 66 ετών), οι γυναίκες που έλαβαν βαζεδοξιφένη είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρόμβωση αμφιβληστροειδικών φλεβών) (βλέπε παράγραφο 4.8). Το υψηλότερο ποσοστό ΦΘΕ ανά 1.000 γυναίκες-έτη της παρακολούθησης παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους: 4,64 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,73 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 2,69). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη στα 3 χρόνια ήταν 2,86 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,76 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 1,63). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη σε 5 χρόνια ήταν 2,34 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,56 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 1,50). Μετά από 7 χρόνια το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη ήταν 2,06 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,36 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 1,51).

Αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις

Στην κεντρική μελέτη 3 ετών, το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,98) και του εικονικού φαρμάκου (2,2) και υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 40 mg (2,72). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΤΙΑ) ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,1) και του εικονικού φαρμάκου (0,88) και υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 40 mg (1,59).

Μετά από 5 χρόνια θεραπείας το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,87) και του εικονικού φαρμάκου (2,02). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ήταν υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (0,94) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,62).

Μετά από 7 χρόνια θεραπείας το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν το ίδιο για τις ομάδες της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,78) και του εικονικού φαρμάκου (1,78). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ήταν υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (0,96) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,55).

Επιδράσεις στη μήτρα

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης, το διακολπικό υπερηχογράφημα (TVU), έδειξε ελάχιστες μεταβολές στο πάχος του ενδομητρίου στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (-0,08 mm, n=131), βαζεδοξιφένη 20 mg (-0,07 mm, n=129) και ραλοξιφένη 60 mg (0,16 mm, n=110), μετά από 2 έτη. Στα 3 έτη δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά καρκίνου του ενδομητρίου και παρατηρήθηκε 1 περιστατικό (0,1%) υπερπλασίας του ενδομητρίου στην ομάδα που έλαβε βαζεδοξιφένη 20 mg. Στα άτομα που έλαβαν ραλοξιφένη 60 mg παρατηρήθηκε 1 περιστατικό καρκίνου του ενδομητρίου (0,1%), 1 περιστατικό σαρκώματος (0,1%) και 1 περιστατικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (0,1%). Στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν 3 περιστατικά (0,2%) καρκίνου του ενδομητρίου και ένα περιστατικό (0,1%) υπερπλασίας του ενδομητρίου. Πολύποδες του ενδομητρίου διαγνώστηκαν σε 10 άτομα από την ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg, σε 17 άτομα από την ομάδα της ραλοξιφένης 60 mg και σε 11 άτομα από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, μέχρι και τον μήνα 36.

Μετά από 5 χρόνια θεραπείας, το πάχος ενδομητρίου των γυναικών στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg δε μεταβλήθηκε και παρέμεινε παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου δεν υπήρχαν

περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg σε σύγκριση με τις 6 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,05$).

Μετά από 7 χρόνια θεραπείας, το πάχος ενδομητρίου των γυναικών στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg δε μεταβλήθηκε και παρέμεινε παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου δεν υπήρχαν περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg σε σύγκριση με τις 7 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,008$).

Στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης, το TVU έδειξε ελάχιστες αλλαγές από την έναρξη στο πάχος του ενδομητρίου στις ομάδες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (-0,24 mm, $n=154$), βαζεδοξιφένη 20 mg (-0,06 mm, $n=158$) και ραλοξιφένη 60 mg (0,01 mm, $n=154$) μετά από 2 έτη. Σε κανένα από τα άτομα που έλαβαν βαζεδοξιφένη ή ραλοξιφένη δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά υπερπλασίας ή κακοήθειας του ενδομητρίου.

Επιδράσεις στους μαστούς

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης, η συχνότητα των συσχετιζόμενων με τους μαστούς ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της βαζεδοξιφένης ήταν παρόμοια με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στα 3 έτη. Παρατηρήθηκαν 5 περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά 4.591 άνθρωποι-έτη παρακολούθησης στην ομάδα που λάμβανε βαζεδοξιφένη 20 mg (1,09 ανά 1.000 άτομα), 7 περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά 4.526 άνθρωποι-έτη παρακολούθησης στην ομάδα της ραλοξιφένης 60 mg (1,55 ανά 1.000) και 8 περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά 4.604 άνθρωποι-έτη παρακολούθησης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,74 ανά 1.000). Μετά από 5 χρόνια θεραπείας, υπήρχαν 9 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στην ομάδα βαζεδοξιφένης 20 mg (1,40 ανά 1.000 γυναίκες-έτη) και 10 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,56 ανά 1.000 γυναίκες-έτη). Μετά από 7 χρόνια θεραπείας, υπήρχαν 13 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στην ομάδα βαζεδοξιφένης 20 mg (1,78 ανά 1.000 γυναίκες-έτη) και 11 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,50 ανά 1.000 γυναίκες-έτη).

Στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης, η συχνότητα εμφάνισης συσχετιζόμενων με το μαστό ανεπιθύμητων ενεργειών (ευαισθησία μαστού, πόνος, καρκίνος του μαστού, καλόηθες νεόπλασμα μαστού), στις ομάδες της βαζεδοξιφένης 20 mg και της ραλοξιφένης 60 mg ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη όπου μετρήθηκε η πυκνότητα του μαστού, μια βοηθητική μελέτη της μελέτης θεραπείας της οστεοπόρωσης, 444 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας = 59 ετών) με οστεοπόρωση από τις 4 ομάδες θεραπείας, αξιολογήθηκαν για αλλαγές πυκνότητας του μαστού σε μαστογραφίες στους 24 μήνες. Οι μέσες μεταβολές πυκνότητας του μαστού σε μαστογραφίες στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg ήταν σημαντικά μειωμένη από την έναρξη (-1,45 ποσοστιαίες μονάδες, $p < 0,05$) ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-0,15 εκατοστιαίες μονάδες).

Επιδράσεις σε κακοήθειες του θυρεοειδή και των ωοθηκών

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία=66 ετών), μεταξύ των 1.886 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαζεδοξιφένη (20 mg), υπήρξαν 5 περιστατικά καρκίνου του θυρεοειδούς (0,69 ανά 1.000) και μεταξύ των 1.885 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, υπήρξε 1 περιστατικό καρκίνου του θυρεοειδούς (0,14 ανά 1.000), μετά από 7 χρόνια θεραπείας. Δεν υπήρξε κανένα περιστατικό καρκίνου του θυρεοειδούς στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με 40 mg έως και 5 χρόνια.

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία=66 ετών), μεταξύ των 1.886 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαζεδοξιφένη (20 mg), υπήρξαν 5 περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών (0,69 ανά 1.000) και μεταξύ των 1.885 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, υπήρξαν 0 περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών μετά από 7 χρόνια θεραπείας. Δεν υπήρξε κανένα περιστατικό καρκίνου των ωοθηκών στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με 40 mg έως και 5 χρόνια.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μέσες φαρμακοκινητικές παράμετροι της βαζεδοξιφένης μετά από πολλαπλές δόσεις σε υγιείς περιπατητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες είχαν φυσική εμμηνόπαυση ή είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, παρατίθενται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Φαρμακοκινητικές παράμετροι της βαζεδοξιφένης (n=23) Μέση τιμή ± SD					
	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng•h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Πολλαπλή δόση					
20 mg/ημέρα	6,2 ± 2,2	1,7 ± 1,8	28 ± 11	82 ± 37	4,1 ± 1,7

Απορρόφηση

Η βαζεδοξιφένη απορροφάται ταχέως με $t_{\max}$ περίπου 2 ώρες και παρατηρείται γραμμική αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα σε εφάπαξ δόσεις από 0,5 mg μέχρι 120 mg και σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις από 1 mg έως 80 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βαζεδοξιφένης είναι περίπου 6%.

Όταν χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις βαζεδοξιφένης 20 mg με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, οι τιμές $C_{\max}$ και AUC αυξήθηκαν κατά 28% και 22% αντίστοιχα. Σε μια επιπλέον μελέτη όπου εκτιμήθηκαν οι επιδράσεις ενός τυπικού γεύματος με μέση περιεκτικότητα λιπαρών στη φαρμακοκινητική της βαζεδοξιφένης σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρήθηκε αύξηση στην $C_{\max}$ και AUC, κατά 42% και 35% αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκαν 20 mg βαζεδοξιφένης μαζί με την τροφή. Καθώς οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές, η βαζεδοξιφένη μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως γευμάτων.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 3 mg βαζεδοξιφένης, ο όγκος κατανομής είναι $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Η βαζεδοξιφένη συνδέεται σε υψηλό βαθμό (98% - 99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική διάθεση της βαζεδοξιφένης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει προσδιορισθεί μετά από την από του στόματος χορήγηση 20 mg ραδιοσημασμένης βαζεδοξιφένης. Η βαζεδοξιφένη μεταβολίζεται εκτεταμένα στις γυναίκες. Η γλυκουρονιδίωση αποτελεί την κύρια μεταβολική οδό. Παρατηρείται ελάχιστη ή καθόλου μεσολάβηση του κυττοχρώματος P450 στο μεταβολισμό. Το 5-γλυκουρονίδιο βαζεδοξιφένης, είναι ο κύριος μεταβολίτης που κυκλοφορεί στο αίμα. Οι συγκεντρώσεις του γλυκουρονιδίου αυτού είναι περίπου 10-πλάσιο από εκείνες της αμετάβλητης δραστικής ουσίας στο πλάσμα.

Αποβολή

Η βαζεδοξιφένη απεκκρίνεται με ημιπερίοδο ζωής περίπου 30 ώρες. Οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέχρι τη δεύτερη εβδομάδα με χορήγηση μία φορά ημερησίως. Η φαινόμενη κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης βαζεδοξιφένης είναι περίπου 4 έως 5 l/h/kg. Η κύρια οδός απέκκρισης της ραδιοσημασμένης βαζεδοξιφένης είναι μέσω των κοπράνων και κάτω του 1% της δόσης απομακρύνεται μέσω των ούρων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης 20 mg βαζεδοξιφένης, συγκρίθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία [Child-Pugh Κατηγορία A (n=6), B (n=6) και C (n=6)] και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=18). Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρουσίασαν αύξηση κατά 4,3 φορές της AUC συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου. Η ασφάλεια και η

αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί περαιτέρω σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η χρήση σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών δε συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα ($n=5$), σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Στα άτομα αυτά χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 20 mg βαζεδοξιφένης. Στα ούρα απομακρύνθηκαν αμελητέες ποσότητες βαζεδοξιφένης. Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία έδειξε να επηρεάζει ελάχιστα ή καθόλου την φαρμακοκινητική της βαζεδοξιφένης και δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης βαζεδοξιφένης 20 mg εκτιμήθηκε σε μία μελέτη σε 26 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κατά μέσο όρο, συγκριτικά με τις γυναίκες ηλικίας 51 έως 64 ετών ($n=8$), οι γυναίκες ηλικίας 65 έως 74 ετών ($n=8$) παρουσίασαν αύξηση κατά 1,5 φορές στην AUC και οι γυναίκες ηλικίας >75 ετών ($n=8$) παρουσίασαν αύξηση στην AUC κατά 2,3 φορές. Η αύξηση αυτή οφειλόταν κατά πάσα πιθανότητα στις συσχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στην ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της βαζεδοξιφένης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές διαφορές με βάση την φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες σε κουνέλια, σε δόσεις $\geq 0,5 \text{ mg/kg/ημέρα}$ που ήταν τοξικές για την μητέρα (1,5 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου) παρατηρήθηκαν αποβολή και αυξημένη επίπτωση από το καρδιακό (έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος), και το ερειστικό σύστημα (καθυστέρηση της οστεοποίησης, δυσμορφία ή κακή ευθυγράμμιση των οστών, κυρίως της σπονδυλικής στήλης και του κρανίου) των εμβρύων. Η θεραπεία αρουραίων με δόσεις $\geq 1 \text{ mg/kg/ημέρα}$ οι οποίες ήταν τοξικές για τη μητέρα ($\geq 0,3$ φορές την έκθεση του ανθρώπου) οδήγησε σε μείωση του αριθμού ζωντανών εμβρύων και/ή μειώσεις του σωματικού βάρους των εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές της ανάπτυξης των εμβρύων.

Στους θηλυκούς αρουραίους χορηγήθηκαν ημερησίως 0,3 έως 30 mg/kg (δόσεις 0,03 έως 8 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου) πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος με αρσενικά που δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία. Οι κύκλοι οιστρογόνων και γονιμότητας επηρεάστηκαν δυσμενώς σε όλες τις ομάδες θηλυκών που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη.

Οι επιδράσεις της θεραπείας με βαζεδοξιφένη στα οστά, στη μήτρα και το μαζικό αδένα αξιολογήθηκαν σε αρουραίους που είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή (0,15 έως 1,5 mg/kg/ημέρα) και μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά [*Cynomolgus macaques*] (0,2 έως 25,0 mg/kg/ημέρα). Σε αρουραίους, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη για περίπου ένα χρόνο ανέστειλε μερικώς τις δράσεις της ωοθηκεκτομής σε πολυάριθμες παραμέτρους σχετικές με το σκελετό (περιεκτικότητα των οστών σε μέταλλα, πυκνότητα των οστών σε μέταλλα και αρχιτεκτονική των οστών). Επιπλέον, τα βάρη της μήτρας ως έχουν (wet weights) μειώθηκαν συγκριτικά με τα ζώα που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία και από την ιστολογική αξιολόγηση προέκυψε μικρή έως καθόλου διαφορά συγκριτικά με τα πειραματόζωα ελέγχου που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία. Σε πιθήκους, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη επί 18 μήνες οδήγησε σε μερική διατήρηση της οστικής μάζας του φλοιού και του σπογγώδους οστού όπως προσδιορίστηκε από μετρήσεις της BMD. Η μερική διατήρηση της οστικής μάζας επιτεύχθηκε με μείωση της οφειλόμενης σε ωοθηκεκτομή αύξησης του οστικού μεταβολισμού, που αναλύθηκε με βάση βιοχημικούς δείκτες του οστικού μεταβολισμού και ιστομορφομετρικούς δείκτες του σπογγώδους οστού και του φλοιού των οστών. Αξίζει να σημειωθεί, ότι και στα δύο είδη, η χορήγηση βαζεδοξιφένης δεν επιβάρυνε την ποιότητα των οστών. Όπως συνέβη με τα αποτελέσματα στα τρωκτικά, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά

οδήγησε σε ατροφία της μήτρας και των μαζικών αδένων χωρίς άλλη ιστολογική διαφοροποίηση σε σχέση με τα ζώα που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε τρωκτικά με φυσιολογικό κύκλο και πιθήκους *cynomolgus* έδειξαν σημαντική διέγερση της αύξησης των ωοθυλακίων χωρίς ωορρηξία, η οποία οδηγεί σε μερικώς αιμορραγικές κύστει των ωοθηκών και σημαντικά αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης. Η φαρμακολογική αυτή δράση της βαζεδοξιφένης μπορεί επίσης να αναμένεται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά θεωρείται κλινικά μη σημαντική σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σε μελέτες καρκινογένεσης 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων όγκων των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών σε θηλυκούς ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκαν 150 ή 500 mg/kg/ημέρα. Η συστηματική έκθεση (AUC) της βαζεδοξιφένης στις ομάδες αυτές ήταν 35 και 69 φορές μεγαλύτερη από εκείνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν 20 mg/ημέρα για 14 ημέρες.

Σε μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα καλοήθων όγκων των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών σε θηλυκούς αρουραίους σε διατροφικές συγκεντρώσεις 0,03 και 0,1%. Η συστηματική έκθεση (AUC) της βαζεδοξιφένης στις ομάδες αυτές ήταν 2,6 και 6,6 φορές μεγαλύτερη από εκείνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν 20 mg/ημέρα για 14 ημέρες.

Οι καλοήθεις όγκοι των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών που παρατηρούνται σε θηλυκούς ποντικούς και αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε βαζεδοξιφένη αποτελούν ομαδική δράση των SERMs, που σχετίζεται με την φαρμακολογία τους σε τρωκτικά όταν τους χορηγείται κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής, όταν οι ωοθήκες τους είναι λειτουργικές και ανταποκρίνονται στην ορμονική διέγερση.

Η βαζεδοξιφένη δεν ήταν γονοτοξική ή μεταλλαξιογόνος σε πληθώρα εξετάσεων, που περιελάμβαναν *in vitro* δοκιμή βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης, *in vitro* δοκιμή πρόσθιας μετάλλαξης κυττάρων θηλαστικών στον τόπο της θυμιδίνης κινάσης (TK±) σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών L5178Y, *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών εκτροπών σε ωοθήκη Κινέζικου χάμστερ (CHO) και την *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων.

Η βαζεδοξιφένη προκάλεσε κορτικομυελική νεφρασβέστωση και αύξησε την αυθόρμητη χρονία προοδευτική νεφροπάθεια (XEN) σε αρσενικούς αρουραίους. Οι παράμετροι λειτουργίας του ουροποιητικού μεταβλήθηκαν παθολογικά. Σε μακροχρόνιες μελέτες νεφρικοί όγκοι (αδενώματα και καρκινώματα) παρατηρήθηκαν σε όλες τις δοκιμασμένες δόσεις, πιθανότατα ως συνέπεια αυτής της χρόνιας νεφρικής βλάβης. Στη μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών, η βαζεδοξιφένη, χορηγούμενη από του στόματος κατά τη διατροφή σε αρουραίους σε δόσεις 0, 0,003%, 0,01%, 0,03%, ή 0,1%, οδήγησε σε εκθέσεις, βάσει της επιφάνειας σώματος (mg/m²) περίπου από 0,6 έως 23 φορές και από 0,9 έως 31 φορές σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα, της κλινικής δόσης των 20 mg. Δεδομένου ότι η χρονία προοδευτική νεφροπάθεια και η κορτικομυελική νεφρασβέστωση είναι πιθανότατα νεφροπάθειες σχετιζόμενες με τους αρουραίους, τα ευρήματα αυτά δεν είναι πιθανώς σχετικά για τους ανθρώπους.

Σε μία 18-μηνιαία μελέτη αποτελεσματικότητας στα οστά σε ηλικιωμένους πιθήκους *cynomolgus* που είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή, η βαζεδοξιφένη, χορηγούμενη από του στόματος σε πιθήκους σε δόσεις 0, 0,2, 0,5, 1, 5 ή 25 mg/kg/ημέρα, οδήγησε σε εκθέσεις, βάσει της επιφάνειας σώματος (mg/m²) περίπου από 0,2 έως 24 φορές της κλινικής δόσης των 20 mg. Καρκίνωμα νεφρών παρατηρήθηκε στη μελέτη αυτή. Οι όγκοι αυτοί θεωρούνται ως αυθόρμητα καρκινώματα νεφρών που είναι γνωστό ότι παρατηρούνται σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά και είναι απίθανο να είναι σχετικά στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό
Ασκορβικό οξύ

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψελών (blisters) από PVC/Aclar των 7, 28, 30, 84 και 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/511/001

EU/1/09/511/002

EU/1/09/511/003

EU/1/09/511/004

EU/1/09/511/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Απριλίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CONBRIZA 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βαζεδοξιφένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει οξική βαζεδοξιφένη που ισοδυναμεί με 20 mg βαζεδοξιφένης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη.
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/511/001 28 δισκία
EU/1/09/511/002 30 δισκία
EU/1/09/511/003 84 δισκία
EU/1/09/511/004 90 δισκία
EU/1/09/511/005 7 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CONBRIZA

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CONBRIZA 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

βαζεδοξιφένη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

CONBRIZA 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία βαζεδοξιφένη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το CONBRIZA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CONBRIZA
3. Πώς να πάρετε το CONBRIZA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CONBRIZA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CONBRIZA και ποια είναι η χρήση του

Το CONBRIZA περιέχει τη δραστική ουσία βαζεδοξιφένη και είναι ένα φάρμακο το οποίο ανήκει σε μία ομάδα μη ορμονικών φαρμάκων τα οποία ονομάζονται Εκλεκτικοί Τροποποιητές των Υποδοχέων Οιστρογόνων (SERMs). Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε γυναίκες αφού έχουν φθάσει στην εμμηνόπαυση, όταν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Δρα επιβραδύνοντας ή διακόπτοντας την λέπτυνση του οστού στις γυναίκες αυτές. Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στους άνδρες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CONBRIZA

Μην πάρετε το CONBRIZA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βαζεδοξιφένη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ή είχατε θρόμβωση αίματος (για παράδειγμα στα αιμοφόρα αγγεία των κάτω άκρων σας, τους πνεύμονες, ή τους οφθαλμούς).
- εάν είστε έγκυος ή μπορείτε ακόμα να μείνετε έγκυος. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί εάν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης.
- εάν έχετε κάποια ανεξήγητη κολπική αιμορραγία. Αυτό πρέπει να διερευνηθεί από τον γιατρό σας.
- εάν έχετε ενεργό καρκίνο της μήτρας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το CONBRIZA

- καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να σχηματισθούν θρόμβοι αίματος. Ενώ δεν είναι καθόλου συχνοί, οι θρόμβοι αυτοί μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά ιατρικά προβλήματα,

- αναπηρία ή θάνατο. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας προκειμένου να διαπιστώσετε αν διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος.
- εάν είστε ακίνητος (δεν μπορείτε να κουνηθείτε) για αρκετό χρονικό διάστημα, όπως το να είστε περιορισμένος σε αναπηρικό καροτσάκι, να κάθεστε για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα ή να πρέπει να παραμείνετε κλινήρης ενώ αναρρώνετε από χειρουργική επέμβαση ή νόσο. Αν πραγματοποιείτε πολύωρα ταξίδια πρέπει να περπατάτε ή να κινείτε τα κάτω άκρα και τα πόδια σας ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Ο λόγος για αυτό είναι επειδή όταν κάθεστε για μεγάλο διάστημα στην ίδια θέση μπορεί να εμποδίσει τη σωστή κυκλοφορία του αίματος και ίσως σας αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης στο αίμα. Αν πρέπει να παραμείνετε σε ακινησία για παρατεταμένο χρονικό διάστημα ή προγραμματίζετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, είναι σημαντικό να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο μπορείτε να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος.
 - εάν είστε προεμμηνοπαυσιακή. Το CONBRIZA έχει μελετηθεί μόνο σε γυναίκες που έχουν φτάσει στην εμμηνόπαυση και συνεπώς δε συνιστάται.
 - εάν είχατε αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (τύπος λίπους που βρίσκεται στο αίμα σας) στο παρελθόν.
 - εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς.
 - εάν έχετε κάποια κολπική αιμορραγία ενώ παίρνετε το CONBRIZA, πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό σας.
 - εάν πάσχετε από καρκίνο του μαστού, επειδή υπάρχει ανεπαρκής εμπειρία με τη χρήση του φαρμάκου αυτού σε γυναίκες με την ασθένεια αυτή.

Τα παραπάνω αποτελούν μερικούς λόγους για τους οποίους το φάρμακο αυτό μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς. Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό.

Άλλα φάρμακα και CONBRIZA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Το CONBRIZA προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί ακόμη να μείνουν έγκυες. Μην λαμβάνετε το φάρμακο αυτό εάν θηλάζετε επειδή δεν είναι γνωστό αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν νοιώθετε νωθρός μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, πρέπει να αποφύγετε την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

Ενώ λαμβάνετε το φάρμακο αυτό, ενδέχεται να παρατηρήσετε προβλήματα με την όρασή σας, όπως θαμπή όραση. Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να αποφύγετε την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών έως ότου ο γιατρός σας σας πει ότι είναι ασφαλές να το κάνετε.

Το CONBRIZA περιέχει λακτόζη και νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το CONBRIZA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Πρέπει να

συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακο αυτό για όσο χρονικό διάστημα σας πει ο γιατρός σας. Προκειμένου να αντιμετωπίσει την οστεοπόρωση, το φάρμακο αυτό πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο από του στόματος καθημερινά. Λαμβάνοντας περισσότερα από ένα δισκία ημερησίως δεν είναι πιο αποτελεσματικό και ενέχει πρόσθετους κινδύνους.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποτεδήποτε μέσα στην ημέρα με ή χωρίς τροφή.
- Το φάρμακο αυτό πρέπει να λαμβάνεται με επαρκή ποσότητα ασβεστίου και βιταμίνης D. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν η λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D στο διαιτολόγιό σας είναι επαρκής και εάν χρειάζεστε συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D. Αν παίρνετε συμπληρώματα ασβεστίου και/ή βιταμίνης D, μπορείτε να τα πάρετε ταυτόχρονα με το φάρμακο αυτό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση CONBRIZA από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση CONBRIZA από την κανονική.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το CONBRIZA

Αν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, να το πάρετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση του φαρμάκου αυτού, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το CONBRIZA

Εάν αποφασίσετε να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο πριν την ολοκλήρωση της θεραπείας που σας έχει συνταγογραφηθεί, πρέπει πρώτα να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση ή τη διακοπή της χρήσης αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – διακόψτε τη λήψη του CONBRIZA και επικοινωνήστε άμεσα με ένα γιατρό

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες):

- Εάν εμφανίσετε ενδείξεις θρόμβου στο αίμα στα κάτω άκρα ή στους πνεύμονες, όπως επώδυνο οίδημα και ερυθρότητα στα κάτω άκρα, αιφνίδιο πόνο στο θώρακα ή δυσκολία στην αναπνοή.
- Εάν εμφανίσετε ενδείξεις θρόμβου στο αίμα στους οφθαλμούς (αμφιβληστροειδική φλέβα), όπως μονόπλευρη οπτική διαταραχή ή οπτική δυσλειτουργία ή θάμβος ή απώλεια όρασης στον έναν οφθαλμό.
- Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα προβλήματα που αναφέρονται στην παράγραφο «**Μην πάρετε το CONBRIZA**»

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Εάν εμφανίσετε άλλα περιστατικά που επηρεάζουν τους οφθαλμούς ή/και την όραση (αστραπές ή λάμψεις φωτός, στένωση του οπτικού πεδίου και οίδημα του οφθαλμού ή του

βλεφάρου)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λάμβαναν CONBRIZA:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες):

- Μυϊκοί σπασμοί (συμπεριλαμβάνει κράμπες των κάτω άκρων)
- Εξάνθημα
- Οίδημα στα χέρια, τα πόδια και τα κάτω άκρα (περιφερικό οίδημα)

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες):

- Αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβάνει υπερευαισθησία και κνίδωση)
- Εξάνθημα, κνησμός
- Ξηροστομία
- Αύξηση των τριγλυκεριδίων αίματος (παρουσία λίπους στο αίμα)
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων
- Υπνηλία

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αίσθημα παλμών (αίσθηση του χτύπου της καρδιάς σας)
- Ξηροφθαλμία, πόνος του οφθαλμού, μειωμένη οπτική οξύτητα, οπτική δυσλειτουργία, βλεφαρόσπασμος (μη φυσιολογικό, ακούσιο πετάρισμα ή σπασμός των βλεφάρων).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το CONBRIZA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη (blister) μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CONBRIZA

- Η δραστική ουσία είναι η βαζεδοξифίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει

- οξική βαζεδοξифένη που ισοδυναμεί με 20 mg βαζεδοξифένης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, νάτριο λαουρυλοθειικό, κολλοειδές άνδρο πυρίτιο, μαγνήσιο στεατικό, ασκορβικό οξύ, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171) και πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (βλ. παράγραφο 2 «Το CONBRIZA περιέχει λακτόζη και νάτριο»).

Εμφάνιση του CONBRIZA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το CONBRIZA παρέχεται ως λευκό έως υπόλευκο σε σχήμα καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με την επισημάνση “WY20”. Το δισκίο έχει μήκος περίπου 1,5 cm. Συσκευάζεται σε κυψέλες (blisters) από PVC/Aclar και διατίθεται σε συσκευασίες των 28, 30, 84 ή 90 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο.

Παρασκευαστής

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Little Connell Newbridge, County Kildare, Ιρλανδία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer NV/SA
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija
 Pfizer Luxembourg SARL filiāle
 Latvija
 Tel: +371 670 35 775

България
 Пфайзер Люксембург САРЛ,
 Клон България
 Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas
 Lietuvoje
 Tel: +370 52 51 4000

Česká republika
 Pfizer, spol. s r.o.
 Tel: +420-283-004-111

Magyarország
 Pfizer Kft
 Tel.: +36 1 488 3700

Danmark
 Pfizer ApS
 Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
 Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +356 21344610

Deutschland
 PFIZER PHARMA GmbH
 Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
 Pfizer BV
 Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
 Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
 Tel: +372 666 7500

Norge
 Pfizer AS
 Tlf: +47 67 526 100

Ελλάδα
 Pfizer Ελλάς Α.Ε.
 Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich
 Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
 Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.