

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CONBRIZA 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää batsedoksifeeniasetaattia vastaten 20 mg batsedoksifeenia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 142,8 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on korkokuvana "WY20". Tabletti on pituudeltaan noin 1,5 cm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

CONBRIZA on tarkoitettu postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon naisilla, joilla murtumien riski on lisääntynyt. Nikamamurtumatapausten merkittävä väheneminen on osoitettu, mutta CONBRIZA-valmisteen tehoa lonkkamurtumiin ei ole todistettu.

Kun päätetään CONBRIZA- tai muiden hoitojen, estrogeenihoidot mukaan lukien, valinnasta yksittäisellä postmenopausaalisella naisella, tulee ottaa huomioon menopausaalioreet, kohtu- ja rintakudoksiin kohdistuvat vaikutukset sekä kardiovaskulaariset riskit ja hyödyt (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

CONBRIZA-valmisteen suositusannos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa, mihin aikaan vuorokaudesta tahansa, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Suurempia kuin 20 mg:n annoksia ei suositella, koska selvää tehon paranemista ei tapahdu ja suurempiin annoksiin saattaa liittyä lisäriskejä (ks. kohta 5.1).

Ruokavaliota tulee täydentää kalsium ja/tai D-vitamiinilisillä, jos niiden päivittäinen saanti on riittämätöntä.

#### Erytisyryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Batsedoksifeeniä ei ole riittävästi arvioitu vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Varovaisuutta tulee noudattaa tällä väestöryhmällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen säätäminen ei ole välttämätöntä lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### *Maksan vajaatoiminta*

Batsedoksifeenin turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Käyttöä tällä väestöryhmällä ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen säätäminen iän mukaan ei ole välttämätöntä (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Batsedoksifeenia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tai aikaisempi tromboembolinen laskimotapahtuma, mukaan lukien syvä laskimotukos, keuhkoembolia ja verkkokalvon laskimotukos.

CONBRIZA on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan postmenopausaalisille naisille. Batsedoksifeeniä ei saa käyttää naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Selittämätön kohtuvuoto.

Potilaat, joilla on kohdun endometriumsyövän merkkejä tai oireita: turvallisuutta tällä potilasryhmällä ei ole riittävästi tutkittu.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

CONBRIZA-valmisteen käyttöä ei suositella naisille, joilla on laskimon tromboemboliatapahtumien lisääntynyt riski. CONBRIZA-valmisteen käyttöön liittyy suurentunut laskimotromboemolian (VTE) riski. Kliinisissä tutkimuksissa laskimotromboembolioita esiintyi eniten hoidon ensimmäisen vuoden aikana ja suhteellinen riski oli 2,69 lumelääkkeeseen verrattuna. Kolmen vuoden jälkeen suhteellinen riski oli 1,63 ja kun tutkimus oli jatkunut 5 vuotta, suhteellinen riski oli 1,50; 7 vuoden jälkeen suhteellinen riski oli 1,51 (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). VTE-tapauksiin liittyvät riskitekijät kliinisissä tutkimuksissa olivat: korkea ikä, liikalihavuus, immobilisaatio, leikkaus, vakava trauma ja maligniteetti. CONBRIZA tulee lopettaa ennen pitkäaikaista immobilisaatiota ja sen ajaksi (esim. leikkauksen jälkeinen toipuminen, pitkittynyt vuodelepo) eikä hoitoa pidä jatkaa ennen kuin potilas on täysin jalkeilla. Lisäksi CONBRIZA-valmistetta ottavia naisia tulee neuvoa liikkumaan säännöllisin väliajoin pitkän matkustamisen aikana.

Batsedoksifeeniä ei ole tutkittu premenopausaalisilla naisilla. Lääkkeen turvallisuutta premenopausaalisilla naisilla ei ole määritetty eikä lääkkeen käyttöä suositella tässä potilasryhmässä.

Endometriumien lisäkasvusta ei ole näyttöä. Kohtuvuotoa ei ole odotettavissa CONBRIZA-hoidon aikana ja vuoto tulee selvittää tarkoin.

Batsedoksifeeniä ei ole tutkittu naisilla, joilla triglyseriditasot ovat  $> 300$  mg/dl ( $> 3,4$  mmol/l). CONBRIZA saattaa nostaa seerumin triglyseriditasoja, minkä vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla tiedetään olevan hypertriglyseridemia (ks. kohta 5.1).

CONBRIZA-valmisteen turvallisuutta rintasyöpäpotilailla ei ole tutkittu. Varhaisen tai pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa käytettävien lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole tietoa. Siksi batsedoksifeeniä ei suositella rintasyövän hoitoon tai ehkäisyyn.

Batsedoksifeeniä ei ole riittävästi arvioitu vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos lääkettä käytetään tässä väestöryhmässä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todettiin AUC:n 4,3-kertaista nousua [keskimäärin] verrokkeihin nähden. Käyttöä tässä väestöryhmässä ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

CONBRIZA sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

30 vrk pituisessa tutkimuksessa batsedoksifeeni suurensi hormoneja sitovien globuliinien pitoisuuksia, mm. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG), sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) ja tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuuksia.

Batsedoksifeeni metaboloituu uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasi (UGT)-entsyymin välityksellä suolistossa ja maksassa (ks. kohta 5.2). Käytettäessä samanaikaisesti UGT-entsyymin toimintaa indusoivia lääkkeitä, kuten rifampisiinia, fenobarbitaalia, karbamatsepiinia ja fenytoiinia, batsedoksifeenin metabolia saattaa lisääntyä ja mahdollisesti johtaa alentuneeseen batsedoksifeenin systeemiseen pitoisuuteen.

Batsedoksifeenilla ei ole sytokromi P450 (CYP) –välitteistä metaboliaa tai se on vähäistä. Batsedoksifeeni ei aiheuta tai estä tärkeimpien CYP-isoentsyymien aktiviteettia. *In vitro* -tietojen perusteella on epätodennäköistä, että batsedoksifeenilla olisi CYP-välitteisen metabolian välityksellä yhteisvaikutuksia samanaikaisesti annosteltavien lääkevalmisteiden kanssa.

Batsedoksifeenilla ei ollut merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: ibuprofeeni, atorvastatiini, atsitromysiini ja alumiinia ja magnesiumhydroksidia sisältävä antasidi. Batsedoksifeenin plasman proteiineihin sitoutumista *in vitro* koskevien tietojen perusteella on epätodennäköistä, että sillä olisi yhteisvaikutuksia varfariinin, digoksiinin tai diatsepaamin kanssa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

CONBRIZA on tarkoitettu käytettäväksi vain postmenopausaalisille naisille. CONBRIZA on kontraindisoitu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tarkkoja tietoja batsedoksifeenin käytöstä raskaana oleville naisille. Kaniinilla tehdyt tutkimukset osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

#### Imetys

Batsedoksifeenin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. CONBRIZA on tarkoitettu käytettäväksi vain postmenopausaalisille naisille (ks. kohta 4.3) eikä sitä pidä käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Rotalla tehdyt tutkimukset osoittavat hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

CONBRIZA-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksena on raportoitu uneliaisuutta, ja potilaille tulee kertoa, että lääke saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaille voi ilmetä näköön liittyviä oireita kuten näöntarkkuuden häiriöitä tai näön hämärtymistä. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilaan on vältettävä tarkkaa näkökykyä vaativaa ajamista tai koneiden käyttöä kunnes oireet häviävät tai kunnes lääkäri on kertonut hänelle, että on turvallista ajaa tai käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

CONBRIZA-valmisteen turvallisuutta on arvioitu kahdessa monikeskus-, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lume- ja aktiivilääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa. Kolme vuotta kestäneessä osteoporoosihoitoa koskeneessa tutkimuksessa oli arvioitavana 7 492 postmenopausaalista naista (heistä 1 886 sai batsedoksifeenia 20 mg, 1 872 batsedoksifeenia 40 mg, 1 849 raloksifeenia ja 1 885 lumelääkettä). Kaksi vuotta kestäneessä osteoporoosin ehkäisy tutkimuksessa oli arvioitavana 1 583 postmenopausaalista naista (heistä 321 sai batsedoksifeenia 10 mg, 322 batsedoksifeenia 20 mg, 319 batsedoksifeenia 40 mg, 311 raloksifeenia ja 310 lumelääkettä).

Kliinisten tutkimusten aikana esiintyneistä haittavaikutuksista suurin osa oli vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia eivätkä ne johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Useimmin esiintyviä lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia kaksoissokkoutetuissa satunnaistetuissa tutkimuksissa olivat kuumat aallot ja lihaskouristukset (ml. alaraajan lihaskrampit eli suonenvedot).

##### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetyt turvallisuustiedot on saatu sekä kliinisistä tutkimuksista että markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista raporteista.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Hermosto		Uneliaisuus		
Silmät			Verkkokalvon laskimotukos*	Näköhäiriöt/silmään liittyvät tapahtumat <sup>#</sup>
Sydän				Sydämentykytys
Verisuonisto	Kuumat aallot		Syvä laskimotukos*, pinnallinen laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia*	
Ruoansulatuselimistö		Suun kuivuminen		
Iho ja ihonalainen kudus		Nokkosihottuma, ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset (mukaan lukien alaraajan lihaskrampit)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen ödeema			
Tutkimukset		Veren triglyseridien nousu, alaniniamino-transferaasin nousu, aspartaattiamino-transferaasin nousu		

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

\*Osteoporoosin hoitotutkimuksessa 7 492 arvioidusta koehenkilöstä (keskimääräinen ikä = 66 vuotta) batsedoksifeenilla hoidetuilla naisilla oli laskimotromboemolian lisääntynyt riski (syvä laskimotukos, keuhkoembolia ja verkkokalvon laskimotromboosi). Lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti koko kolmen vuoden tutkimusajan kuluessa oli 2,86 batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja 1,76 lumelääkeryhmässä, ja koko viiden vuoden tutkimusajan kuluessa lukumäärä oli 2,34 batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja 1,5 lumelääkeryhmässä. Lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti koko 7 vuoden tutkimusajan kuluessa oli 2,06 batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja 1,36 lumelääkeryhmässä. VTE-tapausten lukumäärä oli suurin ensimmäisen vuoden aikana ja suhteellinen riski oli 2,69. Kolmen vuoden kuluttua suhteellinen riski oli 1,63 ja viiden vuoden kuluttua suhteellinen riski oli 1,50. 7 vuoden tutkimusajan kuluttua suhteellinen riski oli 1,51 (ks. kohta 5.1). Muita laskimotromboemolian tapahtumia saattoi myös esiintyä.

#Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muitakin silmään liittyviä tapahtumia kuin verkkokalvon laskimotukoksia. Raportit sisältävät näöntarkkuuden vähentymistä, näön hämärtymistä, fotopsiaa, näkökenttäpuutoksia, näön heikkenemistä, silmien kuivumista, silmäluomiturvotusta, silmäluomien spasmeja, silmäkipua ja silmän turvotusta. Näiden tapahtumien taustatekijöitä ei tiedetä varmasti. Jos silmäoireita esiintyy, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksiin ei ole olemassa erityistä antidoottia, hoidon tulee olla oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, selektiiviset estrogeenireseptorimodulaattorit, ATC-koodi: G03XC02.

#### Vaikutusmekanismi

Batsedoksifeeni kuuluu selektiivisten estrogeenireseptorin modulaattoreina (SERM) tunnettujen yhdisteiden luokkaan. Solu- ja kudostyypistä sekä kohdegeeneistä riippuen batsedoksifeeni toimii estrogeenireseptorin agonistina ja/tai antagonistina. Batsedoksifeeni vähentää luun resorptiota ja luuntiheysmuutoksen biokemiallisia markkereita premenopausaalitasolle. Nämä vaikutukset luun uudelleenmuodostukseen lisäävät luun mineraalitiheyttä (BMD), mikä puolestaan vaikuttaa murtumien riskin vähenemiseen. Batsedoksifeeni vaikuttaa pääasiassa estrogeenireseptorin antagonistina kohtu- ja rintakudoksissa.

#### Kliininen teho

Batsedoksifeenin teho määritettiin kahdessa monikeskus-, kaksoissokko-, satunnaistetussa lume- ja aktiivilääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa: kolme vuotta kestäneessä osteoporoosin hoitotutkimuksessa ja kaksi vuotta kestäneessä osteoporoosin ehkäisy tutkimuksessa.

#### *Osteoporoosin hoitotutkimus*

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa 7 492 postmenopausaalista naista (keskimääräinen ikä 66 vuotta; ikävaihtelu 50 - 85 vuotta ja keskimääräinen menopausasta kulunut aika 19,5 vuotta) saivat batsedoksifeenia (20 tai 40 mg/vrk), raloksifeenia (60 mg/vrk) tai lumelääkettä uusien nikamamurtumaesiintymien arvioimiseksi kolmen vuoden ajan (3 vuoden päätutkimus). Kolmen vuoden pituisen päätutkimuksen jälkeen tutkimusta jatkettiin kahdesti 2 vuotta kestäville kaksoissokkoutetuilla, lumelääkekontrolloiduilla jatkotutkimuksilla, jolloin hoidon kokonaiskestoksi tuli 7 vuotta (7 vuoden tutkimus). Kaikkiaan 3 146 tutkittavaa osallistui ensimmäiseen 2 vuoden jatkotutkimukseen (batsedoksifeeni 20 mg: n = 1 047, batsedoksifeeni 40/20 mg: n = 1 041, lumelääke: n = 1 058). Batsedoksifeenin 40 mg annosta pienennettiin 20 mg:aan suunnilleen 4 vuoden kuluttua. Raloksifeeniryhmän hoito lopetettiin ensimmäisen 2 vuoden jatkotutkimuksen aikana. Kaikkiaan 1 732 tutkittavaa jatkoi toiseen 2 vuoden jatkotutkimukseen (batsedoksifeeni 20 mg: n = 560, batsedoksifeeni 40/20 mg: n = 582 ja lumelääke: n = 590). Kaikki tutkimushenkilöt saivat peruskalsiumia 1 200 mg ja D-vitamiinia 400 IU vuorokaudessa.

Tähän tutkimukseen osallistui pääasiassa kaukaasialaisia (87,3 %) koehenkilöitä, joilla oli joko osteoporoosi ilman lähtötilanteen nikamamurtumaa (luun mineraalitiheyden [BMD] T-score lannerangassa [LS] tai reisiluun kaulassa [FN] -2,5 ja -4,0) tai osteoporoosi ja vähintään yksi lievä nikamamurtuma lähtötilanteessa. Keskimääräiset lannerangan (LS) ja reisiluun kaulan (FN) T-score -arvot lähtötilanteessa olivat -2,4 ja -1,7.

Uudet nikamamurtumatapaukset vähenivät merkittävästi 3 vuoden batsedoksifeeni 20 mg -hoidon (42 %), batsedoksifeeni 40 mg -hoidon (37 %) ja raloksifeeni 60 mg -hoidon (42 %) jälkeen lumelääkkeeseen verrattuna. Nikamamurtumatapausten väheneminen batsedoksifeeni- ja raloksifeenihoitoa saaneissa ryhmissä oli samankaltaista. Hoidon vaikutus oli sama nikamamurtumien prevalenssista riippumatta (taulukko 1).

Taulukko 1: Batsedoksifeenin vaikutus nikamamurtumien riskiin 3 vuoden hoidon jälkeen

	Tutkimuspotilaiden lukumäärä	Absoluuttinen riskin vähentyminen	Suhteellinen riskin vähentyminen (95 % luottamusväli)
	Batsedoksifeeni 20 mg	Lumelääke	
Tutkimuspotilaiden kokonaislukumäärä	n=1,724	n=1,741	
Niiden potilaiden lukumäärä (%) <sup>a</sup> joilla on uusi nikamamurtuma	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 % 42 % <sup>b</sup> (11%, 62 %)
Potilaat, joilla ei ole murtumaa lähtötilanteessa	n=757	n=760	
Potilaat, (%) <sup>a</sup> joilla on $\geq 1$ uusi nikamamurtuma	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 % 35 % <sup>c</sup>
Potilaat, joilla on $\geq 1$ murtuma lähtötilanteessa	n=967	n=981	
Potilaat (%) <sup>a</sup> joilla on $\geq 1$ uusi nikamamurtuma	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17% 45% <sup>d</sup> (6%, 68%)

<sup>a</sup> Kaplan-Meierin menetelmän estimaatit

<sup>b</sup> p-arvo=0,015

<sup>c</sup> p-arvo=0,22

<sup>d</sup> p-arvo=0,035

Kun hoitoa oli jatkettu 5 vuoden ajan, uusien nikamamurtumien esiintyvyys säilyi pienempänä batsedoksifeenia 20 mg saaneiden ryhmässä (4,49 %) verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään (6,82 %) ja suhteellinen riski pieneni 36 % (p = 0,014).

Kun hoitoa oli jatkettu 7 vuoden ajan, uusien nikamamurtumien esiintyvyys säilyi pienempänä batsedoksifeenia 20 mg saaneiden ryhmässä (7,64 %) verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään (9,90 %) ja suhteellinen riski pieneni 30 % (p = 0,022).

Osteoporoosiin liittyvien muiden kuin nikamamurtumien esiintyvyys oli samankaltainen batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä (5,68 %), raloksifeeni 60 mg -ryhmässä (5,87 %) ja lumelääkeryhmässä (6,26 %). Post hoc -analyysissä määritettiin perusmurtumaindeksiksi 10 vuoden murtumariski. Vakavan osteoporoottisen murtuman keskimääräinen 10 vuoden murtumariski koko tutkimusväestöllä oli 11 %. Batsedoksifeenilla hoidetuilla tutkimuspotilailla murtumien esiintyvyys oli suhteessa lähtötilanteen murtumariskiin: mitä suurempi murtumariski oli, sitä suurempi oli batsedoksifeeni-hoidosta saatu hyöty. Tutkimuspotilailla, joiden 10 vuoden murtumariski oli



vähintään 16 %, batsedoksifeeni liittyi kaikkien kliinisten murtumien riskin merkitsevään vähenemiseen.

Post hoc -analyysin mukaan batsedoksifeenia saaneilla tutkimuspotilailla muiden kuin nikamamurtumien suhteellinen riski väheni sitä mukaa kun murtumariski kasvoi. Tutkimuspotilailla, joiden murtumariski oli vähintään 20 % (n = 618) muiden kuin nikamamurtumien riski pieneni batsedoksifeenia saaneilla tutkimuspotilailla 55 % (95 % luottamusväli: 18-76) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Batsedoksifeenia 20 mg ja raloksifeenia 60 mg lumelääkkeeseen verrattaessa lannerangan (LS) luun mineraalipitoisuuden (BMD) lisääntyminen oli merkittävää 6 kk kohdalla (1,02 % ja 1,29 %), ja se säilyi ennallaan 3 vuoden ajan (1,32 % ja 2,08 %). Batsedoksifeenin vaikutus luun mineraalipitoisuuteen muualla luustossa oli samankaltainen. Lumelääkkeeseen verrattuna luun mineraalipitoisuuden lisääntyminen säilyi tilastollisesti merkitsevänä kaikkialla luustossa koko 5 vuotta jatkuneen batsedoksifeenihoidon ajan. 7 vuoden batsedoksifeenihoidon jälkeen luun mineraalipitoisuuden (BMD) lisääntyminen lumelääkkeeseen verrattuna säilyi tilastollisesti merkitsevänä reisiluun kaulassa, reisiluun sarvennoisessa ja koko lonkassa. Lannerangan luun mineraalipitoisuuden (BMD) lisääntyminen määritellystä perustasosta 7 vuoden aikana batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ei ollut tilastollisesti suurempaa kuin lumelääkeryhmässä.

Tutkimukseen osallistumisen lopettaminen oli välttämätöntä, kun luukatoa tai nikamamurtumien esiintymistä oli kohtuuttomasti. Tällaista lopettamista esiintyi tilastollisesti merkitsevästi useammin lumelääkeryhmässä (4,0 %) kuin batsedoksifeenia 20 mg (2,8 %) tai raloksifeenia 60 mg (2,1 %) saaneiden ryhmissä.

#### *Osteoporoosin ehkäisy tutkimus*

Osteoporoosin ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa (1 583 tutkimuspotilasta; keskimääräinen ikä 58 vuotta; keskimäärin 11 vuotta menopausista) verrattiin batsedoksifeenin (10, 20 tai 40 mg vuorokaudessa), raloksifeenin (60 mg vuorokaudessa) ja lumelääkkeen vaikutuksia luun mineraalipitoisuuteen (BMD). Kaikki tutkimuspotilaat saivat kalsiumlisiä päivittäin; useimmat saivat 600 mg kalsiumia (esim. Caltrate™) päivittäin, jotkut jopa 1 200 mg päivittäin. Tähän tutkimukseen kuului potilaita, joilla lannerangan tai reisiluun kaulan luun mineraalipitoisuuden T-score -arvo oli vähintään -2,5. Mediaani T-score -arvo oli välillä -0,6 ja -1,4 luuston kohdasta riippuen.

Luun mineraalipitoisuus säilyi batsedoksifeenia 20 mg ja raloksifeenia 60 mg saaneilla potilailla, mutta luun mineraalipitoisuuden merkittävää vähenemistä havaittiin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lannerangan luun mineraalipitoisuuden lisääntyminen lumelääkkeeseen verrattuna, kun hoitona oli batsedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg oli merkittävää 6 kk kohdalla (1,14 % ja 1,26 %) ja se säilyi 2 vuoden ajan (1,41 % ja 1,49 %). Batsedoksifeenin vaikutus luun mineraalipitoisuuteen luuston muilla alueilla oli samankaltaista.

#### Kliininen turvallisuus

##### *Luun histomorfometrinen tutkimus ja luun aineenvaihduntanopeus*

Osteoporoosin hoitoa koskevassa, 7 492 postmenopausaalista naista (keskimääräinen ikä = 66 vuotta) käsittävässä tutkimuksessa tehtiin noin 2 tai 3 vuoden hoidon jälkeen 121 suoliluun harjun luubiopsiaa fluorokromi-merkkiaineen annostelun jälkeen potilailla, jotka kuuluivat batsedoksifeeni-, raloksifeeni- ja lumelääkeryhmiin (batsedoksifeeni 20 mg = 28; batsedoksifeeni 40 mg = 29, raloksifeeni 60 mg = 32, lumelääke = 32). Luubiopsien histologinen tutkimus kaikissa hoitoryhmissä osoitti normaalia sölöluun muodostusta kaikilla hoidetuilla tutkimuspotilailla. Todisteita osteomalasiasta, peritrabekulaarisesta tai luuydinfibroosista, solutoksisuudesta tai punosluusta ei löytynyt mistään luubiopsianäytteestä missään hoitoryhmässä. Histomorfometrinen tutkimus toi esiin normaalia mineralisaatiota, jota osoittivat normaali osteoidinen paksuus, normaali mineralisaation viivästysaika ja mineraalien apposition aste.

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa batsedoksifeeni 20 mg- ja raloksifeeni 60 mg -hoidot aikaansaivat merkittävää luun resorption seerumimarkkerien (C-telopeptidi) ja luun rakentumisen seerumimarkkerien (osteokalsiini) vähenemistä lumelääkkeeseen verrattuna, mikä osoittaa luun aineenvaihdunnan vähenemistä. C-telopeptidin ja osteokalsiinin keskimäärin yli 25 % vähenemistä lähtötilanteesta havaittiin batsedoksifeenihoidolla. Samanlaista luun aineenvaihdunnan vähenemistä on havaittu osteoporoosin ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa.

#### *Vaikutukset rasvametaboliaan ja verenkiertoelimiin*

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa 3 vuotta kestäneen batsedoksifeeni 20 mg- ja raloksifeeni 60 mg -hoidon jälkeen osoitettiin seerumin kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin merkittävää laskua sekä HDL-kolesterolin merkittävää lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna. Kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin mediaanit prosenttimuutokset lähtötilanteesta batsedoksifeeni 20 mg -hoidolla olivat -3,75 %, -5,36 % ja 5,10 % ja ne olivat samankaltaisia kuin raloksifeeni 60 mg -hoidolla havaitut muutokset. Triglyseridivaikutus oli batsedoksifeeni 20 mg- ja raloksifeeni 60 mg -hoitoryhmissä lumelääkkeen vaikutuksen kaltainen. Tämä lipidiprofiili säilyi koko 7 vuotta kestäneen hoidon ajan. Hoidon vaikutus lipideihin oli samankaltainen osteoporoosin ehkäisyä koskeneessa tutkimuksessa. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa 7 492 arvioidusta koehenkilöstä (keskimääräinen ikä = 66 vuotta) batsedoksifeenilla hoidetuilla naisilla oli laskimotromboemolian lisääntynyt riski (syvä laskimotukos, keuhkoembolia ja verkkokalvon laskimotromboosi) (ks. kohta 4.8). VTE-tapausten lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli suurin ensimmäisen vuoden aikana: 4,64 batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja 1,73 lumelääkeryhmässä (suhteellinen riski 2,69). Kolmen vuoden kuluttua lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli 2,86 batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja 1,76 lumelääkeryhmässä (suhteellinen riski 1,63). Viiden vuoden kuluttua lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli 2,34 batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja 1,56 lumelääkeryhmässä (suhteellinen riski 1,50). 7 vuoden jälkeen lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli 2,06 batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja 1,36 lumelääkeryhmässä (suhteellinen riski 1,51).

#### *Vaikutukset aivoverenkiertoon*

Kolmen vuoden tutkimuksessa iskeemisten aivohalvausten lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli samankaltainen batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä (1,98) ja lumelääkeryhmässä (2,2) ja suurempi batsedoksifeeni 40 mg -ryhmässä (2,72). Ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli samankaltainen batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä (1,1) ja lumelääkeryhmässä (0,88) ja suurempi batsedoksifeeni 40 mg -ryhmässä (1,59).

Viiden vuoden hoidon jälkeen iskeemisten aivohalvausten lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli samankaltainen batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä (1,87) ja lumelääkeryhmässä (2,02). TIA-kohtausten lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli suurempi batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä (0,94) verrattuna lumelääkeryhmään (0,62).

7 vuoden hoidon jälkeen iskeemisten aivohalvausten lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli samanlainen batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä (1,78) ja lumelääkeryhmässä (1,78). TIA-kohtausten lukumäärä tuhatta naisvuotta kohti oli suurempi batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä (0,96) verrattuna lumelääkeryhmään (0,55).

#### *Vaikutukset kohtuun*

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa transvaginaalinen kaikukuvaus (TVU) osoitti endometriumin paksuudessa vähäisiä muutoksia lumelääkeryhmässä (-0,08 mm, n=131), batsedoksifeenia 20 mg saaneiden ryhmässä (-0,07 mm, n=129) ja raloksifeenia 60 mg saaneiden ryhmässä (0,16 mm, n=110) 2 vuoden jälkeen. Hoidon jatkuttua 3 vuotta ei tavattu ainuttakaan endometriumsyöpätapausta ja vain yksi endometriumin hyperplasiatapaus (0,1 %) batsedoksifeeni 20 mg -hoitoa saaneiden tutkimuspotilaiden ryhmässä. Raloksifeenia 60 mg saaneiden ryhmässä oli yksi endometriumsyöpätapaus (0,1 %), yksi sarkoomatapaus (0,1 %) ja yksi endometriumin hyperplasiatapaus (0,1 %). Lumelääkeryhmässä oli kolme endometriumsyöpätapausta (0,2 %) ja yksi endometriumin hyperplasiatapaus (0,1 %). Endometriumin polyyypeja diagnosoitiin

10 tutkimuspotilaalla batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä, 17 potilaalla raloksifeeni 60 mg -ryhmässä ja 11 potilaalla lumelääkeryhmässä 36 kk ajanjakson kuluessa.

Hoidon jatkuttua 5 vuotta endometriumin paksuus batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ei muuttunut ja säilyi samanlaisena kuin lumelääkeryhmässä. Endometriumsyöpätapauksia ei todettu batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja lumelääkeryhmässä tapauksia oli 6 ( $p < 0,05$ ).

Hoidon jatkuttua 7 vuotta endometriumin paksuus batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ei muuttunut ja säilyi samanlaisena kuin lumelääkeryhmässä. Endometriumsyöpätapauksia ei todettu batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä ja lumelääkeryhmässä tapauksia oli 7 ( $p < 0,008$ ).

Osteoporoosin ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa TVU osoitti 2 vuoden kuluttua lähtötilanteeseen verrattuna vähäisiä endometriumin paksuuden muutoksia lumelääkettä saaneiden ryhmässä (-0,24 mm,  $n=154$ ), batsedoksifeenia 20 mg saaneiden ryhmässä (-0,06 mm,  $n=158$ ) ja raloksifeenia 60 mg saaneiden ryhmässä (0,01 mm,  $n=154$ ). Yhtään hyperplasia- tai kohdun limakalvon maligniteettitapausta ei todettu kenelläkään batsedoksifeenia tai raloksifeenia saaneista potilaista.

#### *Vaikutukset rintaan*

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa rintaan liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys batsedoksifeeniryhmässä 3 vuoden kuluttua oli lumelääkeryhmän kaltainen. Seurannassa batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä esiintyi viisi rintasyöpätapausta 4 591 henkilövuotta kohti (1,09/1 000), raloksifeeni 60 mg -ryhmässä seitsemän rintasyöpätapausta 4 526 henkilövuotta kohti (1,55/1 000) ja lumelääkeryhmässä kahdeksan rintasyöpätapausta 4 604 henkilövuotta kohti (1,74/1 000). Hoidon jatkuttua 5 vuotta batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä esiintyi yhdeksän rintasyöpätapausta (1,40/1 000 naisvuotta) ja lumelääkeryhmässä 10 rintasyöpätapausta (1,56/1 000 naisvuotta). Hoidon jatkuttua 7 vuotta batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä esiintyi 13 rintasyöpätapausta (1,78/1 000 naisvuotta) ja lumelääkeryhmässä 11 rintasyöpätapausta (1,50/1 000 naisvuotta).

Osteoporoosin ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa rintaan liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys (rinnan arkuus, kipu, rintasyöpä, hyvälaatuinen rintakasvain) batsedoksifeeni 20 mg- ja raloksifeeni 60 mg -ryhmissä oli lumelääkkeen kaltainen.

Osteoporoosin hoitotutkimuksen lisätutkimuksena tehdyssä rintojen tiheystutkimuksessa 444:ltä osteoporoosia sairastavalta postmenopausaalista naiselta (keskimääräinen ikä = 59 vuotta) kaikista neljästä hoitoryhmästä tutkittiin mammografialla rintojen tiheyden muutokset 24 kk kohdalla. Keskimääräiset muutokset mammografialla todetussa rintojen tiheydessä olivat batsedoksifeeni 20 mg -ryhmässä merkittävästi pienentyneet lähtötilanteesta (-1,45 prosenttiyksikköä,  $p < 0,05$ ), mutta lumelääkeryhmässä ei havaittu mitään muutoksia (-0,15 prosenttiyksikköä).

#### *Vaikutukset kilpirauhas- ja munasarjasyöpään*

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa, johon osallistui 7 492 postmenopausaalista naista (keski-ikä 66 vuotta), 7 vuoden hoidon jälkeen batsedoksifeeni (20 mg) -ryhmässä (1 886 tutkittavaa) todettiin 5 kilpirauhassyöpätapausta (0,69/1 000 naisvuotta). Lumelääkeryhmään kuului 1 885 naista ja näiden joukossa todettiin yksi kilpirauhassyöpätapaus (0,14/1 000 naisvuotta). Batsedoksifeeni 40 mg -hoitoryhmässä ei todettu yhtään kilpirauhassyöpätapausta 5 vuoden hoidon jälkeen.

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa, johon osallistui 7 492 postmenopausaalista naista (keski-ikä 66 vuotta), 7 vuoden hoidon jälkeen batsedoksifeeni (20 mg) -ryhmässä (1 886 tutkittavaa) todettiin 5 munasarjasyöpätapausta (0,69/1 000 naisvuotta). Lumelääkeryhmään kuului 1 885 naista ja näiden joukossa ei todettu yhtään munasarjasyöpätapausta. Batsedoksifeeni 40 mg -hoitoryhmässä todettiin yksi munasarjasyöpätapaus 5 vuoden hoidon jälkeen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Taulukossa 2 on esitetty yhteenveto batsedoksifeenin keskimääräisistä farmakokineettisista parametreista moniannoshoidon jälkeen terveillä postmenopausaalisilla naispuolisilla avohoito-potilailla, jotka olivat luonnollisella tavalla postmenopausaalisia tai joille oli tehty munasarjojen poisto.

Taulukko 2. Batsedoksifeenin keskimääräiset  $\pm$  SD farmakokineettiset parametrit (n=23)

	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng•h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
<i>Moniannoshoito</i>					
20 mg/vrk	6,2 $\pm$ 2,2	1,7 $\pm$ 1,8	28 $\pm$ 11	82 $\pm$ 37	4,1 $\pm$ 1,7

### Imeytyminen

Batsedoksifeenin imeytyminen on nopeaa, sen  $t_{max}$  on noin 2 tuntia ja sen plasmapitoisuuksien nousu on lineaarista kerta-annoksilla, jotka olivat vähintään 0,5 mg ja enintään 120 mg ja moniannoshoidossa 1-80 mg:n päivittäisillä annoksilla. Batsedoksifeenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 6 %.

Kun batsedoksifeenin 20 mg kerta-annoksia annosteltiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä,  $C_{max}$  ja AUC nousivat 28 % ja 22 %. Lisätutkimuksessa arvioitiin tavanomaisen, keskirasvaisen aterian vaikutuksia batsedoksifeenin vakaan tilan farmakokinetiikkaan, ja siinä  $C_{max}$  nousi 42 % ja AUC 35 %, kun 20 mg batsedoksifeenia annosteltiin ruoan kanssa. Koska näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti relevantteja, voidaan batsedoksifeenia annostella aterioita huomioon ottamatta.

### Jakautuminen

Batsedoksifeenin 3 mg:n annoksen laskimonsisäisen annostelun jälkeen jakautumistilavuus on 14,7  $\pm$  3,9 l/kg. Batsedoksifeenin sitoutumisaste plasman proteiineihin *in vitro* on suuri (98 % - 99 %).

### Biotransformaatio

Batsedoksifeenin metabolinen dispositio postmenopausaalisilla naisilla on määritetty radioaktiivisesti merkityn batsedoksifeenin 20 mg oraalisen annostelun jälkeen. Batsedoksifeeni metaboloituu naisilla laajasti. Glukuronidaatio on tärkein metaboliareitti. Sytokromi P450-välitteistä metaboliaa on osoitettavissa vähän tai ei lainkaan. Batsedoksifeeni-5-glukuronidi on tärkein metaboliitti verenkierrassa. Tämän glukuronidin pitoisuudet ovat noin 10 kertaa suurempia kuin muuttumattoman vaikuttavan aineen pitoisuudet plasmassa.

### Eliminoituminen

Batsedoksifeenin eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen hoitoviikon kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvalla annostelulla. Batsedoksifeenin ilmeinen suun kautta tapahtuva puhdistuma on noin 4–5 l/h/kg. Radioaktiivisesti merkityn batsedoksifeenin tärkein poistumisreitti on uloste, ja vähemmän kuin 1 % annoksesta poistuu virtsan mukana.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Yhden 20 mg batsedoksifeeniannoksen dispositiota verrattiin maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla [Child-Pughin luokka A (n=6), B (n=6) ja C (n=6)] ja potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali (n=18). Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todettiin AUC:n keskimäärin 4,3-kertainen nousu verrokkeihin nähden. Turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tämän enempää. Käyttöä tällä potilasväestöllä ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ ) sairastavista potilaista saatu kliininen tieto ( $n=5$ ) on rajallista. Näille potilaille annosteltiin batsedoksifeenin 20 mg kerta-annos. Hyvin pieniä määriä batsedoksifeenia eliminoitui virtsaan. Munuaisten vajaatoiminnalla oli vain vähäistä tai ei mitään vaikutusta batsedoksifeenin farmakokinetiikkaan, eikä annostusta tarvitse säätää.

#### *Läkkäät potilaat*

Batsedoksifeenin 20 mg kerta-annoksen farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, joka koostui 26 terveestä postmenopausaalisesta naisesta. Kun 65-74-vuotiaita naisia ( $n=8$ ) verrattiin 51-64-vuotiaisiin naisiin ( $n=8$ ), todettiin heillä keskimäärin 1,5-kertainen AUC:n nousu, ja yli 75-vuotiailla naisilla ( $n=8$ ) todettiin 2,3-kertainen AUC:n nousu. Tämä nousu aiheutui todennäköisimmin ikään liittyvistä maksan toiminnan muutoksista. Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella.

#### *Pediatriset potilaat*

Batsedoksifeenin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsiväestöllä.

#### *Rotu*

Etniseen ryhmään perustuvia farmakokineettisiä eroja ei havaittu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kaniinilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin keskenmenoja sekä sikiön sydämen (kammioväliseinän aukko) ja luuston (luutumisen viivästyminen, epämuodostuneet tai väärin suunnatut luut, pääasiassa selkärangan ja pään luut) epämuodostumien lisääntymistä, kun emolle oli annettu toksisia annoksia  $\geq 0,5 \text{ mg/kg/vrk}$  (1,5 kertaa ihmisen altistumistaso). Rotalle annetut emolle toksiset annokset  $\geq 1 \text{ mg/kg/vrk}$  ( $\geq 0,3$  kertaa ihmisen altistumistaso) vähensivät elävien sikiöiden lukumäärää ja/tai laskivat sikiön kehon painoa. Sikiön kehityksessä ei havaittu epämuodostumia.

Naarasrotalle annosteltiin päivittäin 0,3 - 30 mg/kg (0,03 - 8 kertaa ihmisen altistumistaso) ennen hoitamattomien urosten kanssa tapahtuvaa parittelua ja sen aikana. Kaikissa batsedoksifeenilla hoidetuissa naarasryhmissä esiintyi haitallisia vaikutuksia kiima-aikoihin ja hedelmällisyyteen.

Batsedoksifeeni-hoidon vaikutusta luumun, kohtuun ja maitorauhaseen arvioitiin rotilla (0,15 - 1,5 mg/kg/vrk) sekä muilla kädellisillä kuin ihmisellä [*Cynomolgus macaques* -apina] (0,2 - 25,0 mg/kg/vrk), joille oli tehty ovariektomia. Rotalla noin yhden vuoden batsedoksifeeni-hoito esti osittain ovariektomian vaikutukset useisiin luun parametreihin (luun mineraalimassa ja tiheys sekä rakenne). Lisäksi kohdun märkäpaino aleni hoitoa saamattomiin eläimiin verrattuna, ja histologisessa arvioinnissa ilmeni pientä tai ei mitään eroa hoitoa saamattomiin verrokkeihin nähden. Apinalla 18 kuukauden batsedoksifeeni-hoito sai aikaan luumassan tiheysmittausten (BMD) mukaan kortikaali- ja hohkaluun luumassan osittaista säilymistä. Luumassan osittainen säilyminen saatiin vähentämällä ovariektomian aiheuttaman luun aineenvaihdunnan lisääntyminen, mikä arvioitiin luun aineenvaihdunnan biokemiallisilla markkereilla ja hohka- ja kortikaaliluusta mitatuilla histomorfometrisillä indekseillä. Merkityksellistä oli se, ettei batsedoksifeenin annostelu kummallakaan lajilla vaikuttanut haitallisesti luun laatuun. Jyrsijöillä saatujen tulosten tapaan batsedoksifeeni-hoito muilla kädellisillä kuin ihmisillä aikaansai kohdun ja maitorauhasen surkastumista, mikä oli ainoa histologinen eroavuus hoitoa saamattomiin eläimiin nähden.

Jyrsijöillä ja cynomolgus-apinoilla, joilla kierto oli normaali, moniannostutkimukset osoittivat munarakkuloiden kasvun huomattavaa stimulaatiota ilman ovulaatiota, mikä sai aikaan osittain hemorragisia munasarjakystia sekä estradiolitasojen huomattavaa nousua. Tämä batsedoksifeenin farmakologinen vaikutus voi olla odotettavissa myös premenopausaalisilla naisilla, mutta postmenopausaalisilla naisilla sillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Kuuden kuukauden mittaisissa siirtogeenisillä hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin hyvänlaatuisten munasarjan sulusoluumorioiden esiintymisen lisääntyneen naarashiirillä, joille oli annettu 150 tai 500 mg/kg/vrk. Systeeminen altistus (AUC) batsedoksifeenille näissä ryhmissä oli 35- ja 69-kertainen niihin postmenopausaaliin naisiin nähden, joille annosteltiin 20 mg/vrk 14 vuorokauden ajan.

Rotalla tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin munasarjan hyvänlaatuisten sukusolutuumorien esiintymisen lisääntyminen naarasrotilla, joiden ruoan mukana saamat pitoisuudet olivat 0,03 ja 0,1 %. Batsedoksifeenin systeeminen altistus (AUC) näissä ryhmissä oli 2,6- ja 6,6-kertainen niihin postmenopausaalsiin naisiin nähden, joille oli annosteltu 20 mg/vrk 14 vuorokauden ajan.

Havaittu hyvänlaatuisten sukusolutuumorien esiintyminen batsedoksifeenia saaneella naarashiirellä ja -rotalla on selektiivisten estrogeenireseptorien muuntelijoiden (SERM) luokkavaikutus. Se liittyy batsedoksifeenin farmakologiaan jyrksijöillä, kun niille annetaan batsedoksifeenia lisääntymisiässä, jolloin niillä on toimivat, hormonaaliseen stimulaatioon reagoivat munasarjat.

Batsedoksifeeni ei ollut genotoksinen tai mutageeninen testisarjassa, johon kuuluivat bakteereilla tehtävä takaisinmutaatiotesti (Ames-testi) *in vitro*, nisäkässolun mutaatiotesti *in vitro*, jossa tutkitaan tymidiinikinaasin ilmeneminen hiiren lymfoomasolulinjassa L5178Y (TK±), kiinanhamsterin munasarjan (CHO) solujen kromosomaalinen aberraatiotesti *in vitro*, sekä hiiren mikrotumatesti *in vivo*.

Batsedoksifeeni aiheutti kortikomedullaarista nefrokalsinoosia ja voimisti spontaania kroonista progressiivista nefropatiaa urosrotilla. Virtsan parametreissa oli patologisia muutoksia. Pitkäaikais- tutkimuksissa havaittiin munuaiskasvaimia (adenoomia ja karsinoomia) kaikissa tutkituissa annosryhmissä, todennäköisesti edellä mainittujen kroonisten munuaisvaurioiden vuoksi. Kaksivuotisessa karsinogeenitutkimuksessa, jossa batsedoksifeeniä annettiin rotalle suun kautta ravinnon mukana (annokset 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % tai 0,1 %), kehon pinta-alan mukaan laskettu altistus (mg/m<sup>2</sup>) oli urosrotilla noin 0,6–23-kertainen ja naarasrotilla 0,9–31-kertainen verrattuna kliinisessä käytössä annettaviin 20 mg annoksiin. Krooninen progressiivinen nefropatia ja kortikomedullaarinen nefrokalsinoosi ovat hyvin todennäköisesti ainoastaan rotalla esiintyviä lajispesifisiä muutoksia, joten löydöksillä ei todennäköisesti ole merkitystä ihmiselle.

18 kk pituisessa luustoon kohdistuvaa tehoa koskevassa tutkimuksessa iäkkäille makakeille, joille oli tehty ooforektomia, annettiin suun kautta batsedoksifeeniä (annostus 0, 0,2, 0,5, 1, 5 tai 25 mg/kg/vrk). Näin saavutettu kehon pinta-alan mukaan laskettu altistus (mg/m<sup>2</sup>) oli noin 0,2–24-kertainen verrattuna kliinisessä käytössä annettaviin 20 mg annoksiin. Tutkimuksessa havaittiin munuaiskarsinoomia. Niiden katsotaan olevan muilla kädellisillä kuin ihmisellä tunnetusti esiintyviä spontaaneja munuaiskarsinoomia, eikä niillä todennäköisesti ole merkitystä ihmiselle.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti  
Hienokiteinen selluloosa  
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kolloidinen vedetön pii  
Magnesiumstearaatti  
Askorbiinihappo

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/Aclar -läpipainopakkaukset sisältäen 7, 28, 30, 84 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.04.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.04.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Irlanti

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **PAKKAUSTEKSTI**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CONBRIZA 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
batsedoksifeeni

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää batsedoksifeeniasetaattia, joka vastaa 20 mg batsedoksifeenia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia.  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
84 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTIHALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CONBRIZA

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CONBRIZA 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
batsedoksifeeni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europa MA EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### CONBRIZA 20 mg kalvopäällysteiset tabletit batsedoksifeeni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CONBRIZA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CONBRIZA-valmistetta
3. Miten CONBRIZA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CONBRIZA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä CONBRIZA on ja mihin sitä käytetään**

CONBRIZA sisältää vaikuttavana aineena batsedoksifeenia. Se on lääke, joka kuuluu ei-hormonaalisten lääkkeiden ryhmään nimeltä selektiiviset estrogeenireseptorin modulaattorit (SERM). Sitä käytetään osteoporoosin hoitoon menopaussin saavuttaneilla naisilla silloin kun heidän murtumariskinsä on lisääntynyt. Se toimii hidastamalla tai estämällä luun ohenemista näillä naisilla. Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää miesten osteoporoosin hoitoon.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CONBRIZA-valmistetta**

##### **Älä ota CONBRIZA-valmistetta**

- jos olet allerginen batsedoksifeenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tai on ollut veritulppa (esim. alaraajojen verisuonissa, keuhkoissa tai silmissä).
- jos olet raskaana tai voisit vielä tulla raskaaksi. Lääke saattaa vahingoittaa vielä syntymätöntä lastasi jos otat sitä raskauden aikana.
- jos sinulla on mikä tahansa selittämätön emätinvuoto. Lääkärisi täytyy tutkia se.
- jos sinulla on aktiivinen kohtusyöpä.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat CONBRIZA-valmistetta

- sillä se saattaa lisätä veritulppariskiäsi. Vaikka veritulpat ovat hyvin harvinaisia, ne voivat aiheuttaa vakavia lääketieteellisiä ongelmia tai invaliditeetin tai johtaa kuolemaan. Keskustele lääkärisi kanssa selvittääksesi, onko veritulppariskisi suurentunut.
- jos sinulla on immobilisaatio (et pysty liikkumaan) jonkin aikaa, esim. olet pyörätuolipotilas, istut pitkiä aikoja kerrallaan tai sinun on oltava vuoteessa toipuessasi leikkauksesta tai

sairaudesta. Jos matkustat pitkiä matkoja, sinun täytyy kävellä hieman tai tehdä jalkojen liikuntaharjoituksia säännöllisin välein. Tämä sen takia, että pitkään samassa asennossa istuminen saattaa haitata hyvää verenkiertoa ja lisätä veritulpan riskiäsi. Jos sinun on pysyttävä liikkumatta pitkän aikaa tai joudut leikkaukseen, on tärkeätä että keskustele lääkärisi kanssa tavoista, joilla veritulpan riskiä voidaan vähentää.

- jos olet premenopausaalinen. CONBRIZA-valmistetta on vain tutkittu menopausin jo saavuttaneilla naisilla, joten sen käyttö ei ole suositeltavaa.
- jos triglyseridien (yksi veressäsi oleva rasvatyyppi) taso veressäsi on aikaisemmin ollut koholla.
- jos sinulla on maksa- tai vakavia munuaisongelmia.
- jos sinulla CONBRIZA-valmistetta ottaessasi esiintyy mitä tahansa emätinvuotoa, sinun tulee keskustella lääkärisi kanssa.
- jos sinulla on rintasyöpä, sillä kokemus tämän lääkkeen käytöstä tätä sairautta potevilla naisilla on riittämätön.

Yllä on joitakin niistä syistä, joiden vuoksi tämä lääkevalmiste ei ehkä ole sinulle sopiva. Jos mikä tahansa niistä soveltuu sinuun, keskustele lääkärisi kanssa ennen lääkkeen ottamista.

### **Muut lääkevalmisteet ja CONBRIZA**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

CONBRIZA on tarkoitettu käytettäväksi vain postmenopausaalisilla naisilla. Sitä eivät saa ottaa raskaana olevat naiset tai naiset, joiden on vielä mahdollista tulla raskaaksi. Älä käytä tätä lääkettä, jos imetat, sillä ei ole tiedossa, erittyykö se äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos tunnet olosi raukeaksi tämän lääkkeen ottamisen jälkeen, vältä ajamista tai koneiden käyttämistä.

Tämän lääkkeen käytön aikana saatat huomata näkökykyyn liittyviä ongelmia esim. näön hämärtymistä. Jos tällaista esiintyy, sinun on vältettävä ajamista tai koneiden käyttämistä kunnes lääkärisi kertoo sinulle, että voit turvallisesti tehdä niin.

### **CONBRIZA sisältää laktoosia ja natriumia**

Tämä lääke sisältää laktoosia (eräs sokerityyppi). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jonkin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten CONBRIZA-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma. Sinun tulee jatkaa tämän lääkevalmisteen ottamista niin pitkään kuin lääkäri on käskennyt sinua ottamaan. Jotta tämä lääke voisi hoitaa osteoporoosia, sitä täytyy ottaa joka päivä.

- Suositeltu annos on yksi tabletti suun kautta päivittäin. Useamman kuin yhden tabletin ottaminen päivittäin ei lisää hoidon tehoa ja voi aiheuttaa lisäriskejä.
- Voit ottaa tabletin mihin aikaan päivästä tahansa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Tämän lääkkeen kanssa tulee ottaa riittävä määrä kalsiumia ja D-vitamiinia. Keskustele lääkärisi kanssa selvittääksesi, saatko ruokavaliostasi riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia, vai

tarvitsetko kalsium- ja D-vitamiinilisiä. Jos otat kalsium- ja/tai D-vitamiinilisiä, voit ottaa ne samanaikaisesti tämän lääkkeen kanssa.

#### **Jos otat enemmän CONBRIZA-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos olet vahingossa ottanut enemmän CONBRIZA-valmistetta kuin sinun olisi pitänyt.

#### **Jos unohdat ottaa CONBRIZA-valmistetta**

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se niin pian kuin muistat. Jos kuitenkin on jo lähes aika ottaa seuraava annos tätä lääkettä, jätä unohtamasi annos väliin ja ota vain seuraava aikataulun mukainen annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

#### **Jos lopetat CONBRIZA-valmisteen oton**

Jos päätät lopettaa tämän lääkkeen ottamisen ennen määrätyn hoitojakson loppumista, sinun on keskusteltava asiasta lääkärin kanssa ennen lääkeshoidon lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Vakavat haittavaikutukset – Lopeta CONBRIZA-valmisteen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen.**

##### **Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta)**

- Jos sinulla ilmenee veritulpan oireita alaraajoissa tai keuhkoissa, esim. kivuliasta turvotusta ja punoitusta jaloissa, äkillistä rintakipua tai hengitysvaikeuksia.
- Jos sinulla ilmenee veritulpan oireita silmässä (verkkokalvon laskimossa), esim. toispuolisia näköhäiriöitä tai näön heikkenemistä tai hämärtymistä tai näkökyvyn menetystä yhdessä silmässä.
- Jos kohdassa ”**Älä ota CONBRIZA-valmistetta**” luetellut tilanteet koskevat sinua.

##### **Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**

- Jos sinulla on muita silmään ja/tai näkökykyyn vaikuttavia tapahtumia (kipinöintiä tai valonvälähdyksiä, näkökentän kapenemista ja silmän tai silmäluomen turpoamista).

##### **Muut haittavaikutukset**

Jotkut potilaat ovat saaneet seuraavia haittavaikutuksia CONBRIZA-valmistetta ottaessaan:

##### **Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä):**

- Lihaskouristukset (alaraajan lihaskrampit mukaan lukien)
- Kuumat aallot
- Käsien, jalkaterien ja säärien turvotus (perifeerinen edeema).

**Yleiset** (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- Allerginen reaktio (yliherkkyys ja nokkosihottuma mukaan lukien)
- Ihottuma, kutina
- Suun kuivuminen
- Veren triglyseridien nousu (veressäsi oleva rasva)
- Maksaentsyymien nousu
- Raukeus.

**Tuntematon** (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Sydämentykytys (tietoisuus omista sydämenlyönneistä).
- Kuivasilmäisyys, silmäkipu, huonontunut näön terävyys, näkökyvyn heikkeneminen, blefarospasmi (epänormaali, tahdosta riippumaton silmäluomien räpyttely tai kouristus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. CONBRIZA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä CONBRIZA sisältää**

- Vaikuttava aine on batsedoksifeeni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää batsedoksifeeniasetaattia, joka vastaa 20 mg batsedoksifeenia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, hienokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys (maissi), natriumtärkkelysglykolaatti, natriumlauryylisulfaatti, kolloidinen vedetön pii, magnesiumstearaatti, askorbiinihappo, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171) ja makrogoli 400 (katso kohta 2 ”CONBRIZA sisältää laktoosia ja natriumia”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

CONBRIZA toimitetaan valkoisena tai lähes valkoisena kapselin muotoisena, kalvopäällysteisenä tablettina, jossa on merkintä ”WY20”. Tabletti on pituudeltaan noin 1,5 cm. Tabletit on pakattu PVC/Aclar -läpipainopakkausiiin ja ne ovat saatavissa 7, 28, 30, 84 tai 90 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell Newbridge, County Kildare, Irlanti.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle  
Latvijā  
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

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

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s

+44 (0)1304 616161

področja farmacevtske dejavnosti,  
Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.