

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CONBRIZA 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg basedoksifeenatsetaati, mis vastab 20 mg basedoksifeenile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 142,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged või valkjad õhukese polümeerikattega kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud "WY20". Tablett on ligikaudu 1,5 cm pikkune.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CONBRIZA on näidustatud menopausijärgse osteoporoosi raviks suurenenud luumurruriskiga naistel. Tõestatud on lülisamba lülismurdude olulist vähenemist; efektiivsust puusalu- ja reieluumurdudele ei ole kindlaks määratud.

CONBRIZA või muu ravimi, sealhulgas östrogenide vahel valimisel konkreetse menopausijärgses eas naise raviks tuleb võtta arvesse menopausijärgseid sümptomeid, mõju emaka ja rinnanäärme koele ning südame ja veresoonkonnaga seotud riske ja kasulikkust (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

CONBRIZA soovitatav annus on üks tablett üks kord päevas ükskõik millisel päevaajal, koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

20 mg suuremaid annuseid ei soovitata, sest ei ole näidatud paranenud tõhusust ja suuremaid annuseid võib seostada täiendava riskiga (vt lõik 5.1).

Tuleb kasutada kaltsiumi ja/või D-vitamiini sisaldavaid toidulisandeid, kui nende igapäevane tarbimine ei ole piisav.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Basedoksifeeni kasutamist raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole piisavalt uuritud, seetõttu peab olema selle rühma ravimisel ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Basedoksifeeni ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud; kasutamine sellel rühmal ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad patsiendid

Vanusest lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Basedoksifeeni kasutamine lastel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne või varem esinenud venoosne trombemboolia, sealhulgas süvaveenitromboos, kopsuemboolia ja võrkkesta veenitromboos.

CONBRIZA on näidustatud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel. Fertiilses eas naised ei tohi basedoksifeeni kasutada (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Seletamatud emakaverejooksud.

Patsiendid, kellel on emakalimaskesta vähi nähud ja sümptomid; ravimi ohutust sellel patsiendirühmal ei ole piisavalt uuritud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

CONBRIZAt ei ole soovitatav kasutada naistel, kellel on suurenenud venoossete trombembooliliste nähtude risk. CONBRIZAt on seostatud venoosse trombemboolia (VTE) riski suurenemisega. Kliinilistes uuringutes täheldati VTEd kõige sagedamini esimesel raviaastal, kui suhteline risk oli 2,69 võrreldes platseeboga. Pärast 3 aastat oli suhteline risk 1,63 ja pärast 5-aastast uuringuperioodi oli suhteline risk 1,50, pärast 7 aastat oli suhteline risk 1,51 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). VTEga seotud riskitegurid kliinilistes uuringutes olid järgmised: kõrge vanus, rasvumine, immobilisatsioon, operatsioon, suurem trauma ja pahaloomuline protsess. Enne pikaajalist immobilisatsiooni ja selle ajal (nt operatsiooni järgne taastumine, pikaajaline voodirežiim) tuleb ravi CONBRIZAga katkestada ning seda võib jätkata alles pärast patsiendi täielikku üleviimist ambulatoorsele ravile. Peale selle tuleb CONBRIZAt kasutanud naistel soovitada pikkade reiside ajal perioodiliselt ringi liikuda.

Basedoksifeeni kasutamist menopausieelses eas naistel ei ole uuritud. Kuna ravimi kasutamise ohutust menopausieelses eas naistel ei ole kindlaks määratud, ei soovitata ravimit selles rühmas kasutada.

Emakalimaskesta vohamise kohta tõendid puuduvad. Igasugune emakaverejooks ravi ajal CONBRIZAga on ootamatu ning seda tuleb täielikult uurida.

Basedoksifeeni kasutamist naistel, kelle triglütseriidide tase on $> 300 \text{ mg/dl}$ ($> 3,4 \text{ mmol/liitri kohta}$), ei ole uuritud. See võib suurendada seerumi triglütseriidide tasemeid; seega tuleb olla ettevaatlik ravimi kasutamisel teadaoleva hüpertriglütserideemiaga patsientidel (vt lõik 5.1).

CONBRIZA ohutust rinnavähiga patsientidel ei ole uuritud. Kasutamise kohta samaaegselt varase või kaugelearenenud rinnavähi ravis kasutatavate ravimitega andmed puuduvad. Seepärast ei ole basedoksifeeni soovitatav kasutada rinnavähi raviks ega ennetamiseks.

Basedoksifeeni kasutamist raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole piisavalt uuritud, seetõttu peab olema selle rühma ravimisel ettevaatlik.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenes kõveraalne pindala (AUC) (keskmiselt 4,3-kordselt võrreldes kontrollrühmaga. Ravimit ei ole soovitatav sellel rühmal kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

CONBRIZA sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Basedoksifeen suurendas 30-päevases uuringus hormoone siduvate globuliinide, sealhulgas kortikosteroide siduva globuliini (CBG), suguhormoone siduva globuliini (SHBG) ja türoksiini siduva globuliini (TBG) kontsentratsioone.

Basedoksifeeni metaboliseeritakse seedetraktis ja maksas ensüümi uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) poolt (vt lõik 5.2). Basedoksifeeni metabolism võib tõusta kooskasutamisel nende ainete, mis teadaolevalt indutseerivad UGTt, nagu rifampitsiin, fenobarbitaal, karbamasepiin ja fenütoiin, mis võib potentsiaalselt kaasa tuua basedoksifeeni süsteemse kontsentratsiooni vähenemise.

Basedoksifeeni metabolism tsütokroom P450 (CYP) vahendusel on vähene või puudub. Basedoksifeen ei indutseeri ega inhibeeri põhiliste CYP isoensüümide aktiivsust. *In vitro* andmed näitavad, et basedoksifeenil tõenäoliselt puudub CYP-vahendatud metabolismi kaudu koostoime samaaegselt manustatavate ravimitega.

Basedoksifeenil puudusid olulised farmakokineetilised koostoimed järgmiste ravimitega: ibuprofeen, atorvastatiin, asitromütsiin või alumiiniumi ja magneesiumhüdroksiidi sisaldav antatsiid. Basedoksifeeni plasmavalkudega seondumise omaduste põhjal *in vitro* ei ole tõenäolised ravimi koostoimed varfariini, digoksiini ega diasepaamiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

CONBRIZA on ette nähtud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel. Fertiilses eas naistele on selle kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Basedoksifeeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed küülikutel on näidanud reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Ei ole teada, kas basedoksifeen eritub inimese rinnapiima. CONBRIZA on näidustatud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel (vt lõik 4.3) ja seda ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed rottidel on näidanud kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CONBRIZA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Kliinilistes uuringutes esines siiski kõrvaltoimena unisust ja patsientidele tuleb teatada võimalikust toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Patsientidel võivad tekkida nägemisega seotud sümptomid nagu nägemisteravuse häired või ähmane nägemine. Taoliste sümptomite tekkimisel tuleb patsientidel hoiduda autojuhtimisest või täpset nägemist nõudvate masinatega töötamisest kuni sümptomite möödumiseni või kuni antakse meditsiiniline soovitus, et need toimingud on ohutud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

CONBRIZA ohutust on hinnatud kahes III faasi mitmekeskuselises, topeltpimedas, randomiseeritud, platseeborühma ja aktiivse kontrollrühmaga uuringus: 7492 hinnatavat menopausijärgset naist osales kolmeaastases osteoporoosi ravi uuringus (1886 naisele manustati basedoksifeeni 20 mg; 1872 naisele manustati basedoksifeeni 40 mg; 1849 naisele manustati raloksifeeni; 1885 naisele manustati platseebot) ja 1583 hinnatavat menopausijärgses eas naist osales 2-aastases osteoporoosi ennetamise uuringus (321 naisele manustati basedoksifeeni 10 mg; 322 naisele manustati basedoksifeeni 20 mg; 319 naisele manustati basedoksifeeni 40 mg; 311 naisele manustati raloksifeeni; 310 naisele manustati platseebot).

Enamik kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõduka raskusastmega ega tinginud ravi katkestamist.

Kõige sagedasemad topeltpimedates, randomiseeritud uuringutes tekkinud ravimiga seotud kõrvaltoimed olid kuumahood ja lihasespasmid (sh jalgade krambid).

Tabelina esitatud kõrvaltoimete loetelu

Allpool tabelis esitatud ohutuse andmed on saadud nii kliinilistest uuringutest kui turuletulekujärgse spontaanse teavitamise teel.

Kõrvaltoimed on järjestatud järgnevate esinemissageduste alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		
Närvisüsteemi häired		Unisus		
Silma kahjustused			Võrkkesta veenitromboos *	Nägemishäired/silma probleemid [#]
Südame häired				Südamepekslemine

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vaskulaarsed häired	Kuumahood		Süvaveenitromboos*, pindmine tromboflebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboolia *	
Seedetrakti häired		Suukuivus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Urtikaaria, nahalööve, sügelus		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasespasmid (sh jalgade krampid)			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeerne ödeem			
Uuringud		Vere triglütseriidide taseme tõus,alaniini aminotransferaasi (ALAT) taseme tõus, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) taseme tõus		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

* Osteoporoosi ravi uuringus 7492 hinnatava uuringus osalejaga (keskmine vanus = 66 aastat) oli basedoksifeeniga ravitud naistel suurenenud venoosse trombemboolia (süvaveenitromboosi, kopsuemboolia ja võrkkesta veenitromboosi) risk. Esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta oli 3-aastase uuringu jooksul basedoksifeeni 20 mg rühmas 2,86 ja platseeborühmas 1,76 platseeborühmas ning 5-aastase uuringu jooksul oli see basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas 2,34 ja platseeborühmas 1,56. Esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta oli 7-aastase uuringu jooksul basedoksifeeni 20 mg rühmas 2,06 ja platseeborühmas 1,36. VTE esinemissagedus oli kõige suurem esimesel aastal ja selle suhteline risk oli 2,69. Pärast 3 aastat oli suhteline risk 1,63 ja pärast 5-aastast uuringuperioodi oli suhteline risk 1,50. Pärast 7-aastast uuringuperioodi oli suhteline risk 1,51 (vt lõik 5.1). Võib tekkida ka muid venoosse trombemboolia nähte.

Turuletulekujärgselt on teatatud peale võrkkesta veenitromboosi ka muudest nägemisega seotud juhtudest. Teatatud on nägemisteravuse vähenemisest, nägemise ähmastumisest, fotopsiast, nägemisvälja kahjustustest, nägemise kahjustumisest, silmade kuivusest, silmalaugude tursest, blefarospasmist, valust silmas ja tursest silmas. Nende juhtude algpõhjused on selgitamata. Nägemisega seotud sümptomite tekkimisel tuleb soovitada patsiendil pöörduda meditsiinilise abi poole.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiaalne antidoot üleannustamise puhuks puudub ja tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, selektiivne östrogeenireseptorite modulaator, ATC-kood: G03XC02.

Toimemehhanism

Basedoksifeen kuulub ühendite klassi, mida nimetatakse selektiivseteks östrogeenireseptorite modulaatoriteks (SERM). Basedoksifeen toimib ühtaegu östrogeenretseptori agonisti ja/või antagonistina, olenevalt raku ja koe tüübist ja sihtgeenidest. Basedoksifeen vähendab luu resorptsiooni ja vähendab luukoe ainevahetuse biokeemiliste markerite väärtusi menopausieelse vahemikuni. Need toimed luukoe muutustele suurendavad luukoe mineraalset tihedust, mis omakorda aitab vähendada luumurdude ohtu. Basedoksifeen toimib emaka ja rinnanäärme kudedes eelkõige östrogeenireseptorite antagonistina.

Kliiniline efektiivsus

Basedoksifeeni efektiivsust hinnati kahes III faasi mitmekeskses, topeltpimedas, randomiseeritud, platseeborühma ja aktiivse kontrollrühmaga uuringus: 3-aastane osteoporoosi ravi uuring ja 2-aastane osteoporoosi ennetamise uuring.

Osteoporoosi ravi uuring

Osteoporoosi ravi uuringus manustati 7492 menopausijärgses eas naisele (keskmine vanus 66 aastat; vahemikus 50 kuni 85 aastat ja menopausist möödunud keskmiselt 19,5 aastat) uute lülisamba lülismurdude esinemissageduse hindamiseks 3 aasta jooksul (3-aastane põhiuuring) basedoksifeeni (20 või 40 mg päevas), raloksifeeni (60 mg ööpäevas) või platseebot. Kolmeaastast põhiuuringut pikendati 2 korda 2 kaheaastase topeltpimedas platseebokontrollitud jätku-uuringuga, mis andis ravi kogukestuseks kuni 7 aastat (7-aastane uuring). Esimeses kaheaastases jätku-uuringus osales kokku 3146 patsienti (basedoksifeen 20 mg: n=1047, basedoksifeen 40/20 mg: n = 1041, platseebo: n = 1058). Basedoksifeeni 40 mg annust langetati 20 milligrammini ligikaudu 4 aasta pärast. Raloksifeenirühma uurimine lõpetati esimese 2-aastase jätku-uuringu ajal. Kokku jätkas teises kaheaastases jätku-uuringus 732 patsienti (basedoksifeen 20 mg: n = 560, basedoksifeen 40/20 mg: n = 582, platseebo: n = 590). Kõik uuringus osalejad pidid saama iga päev 1200 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini.

Uuringus osalejad olid põhiliselt europiidsest rassist (87,3%) ning neil oli kas osteoporoos ilma lülisamba lülismurruta ravi algul (lülisamba nimmeosa või reieluukaela luu mineraalse tiheduse T-skoor -2,5 kuni -4,0) või osteoporoos koos vähemalt 1 kerge lülisamba lülismurruga ravi algul. Keskmised lülisamba nimmeosa või reieluukaela T-skoorid ravi algul olid vastavalt -2,4 ja -1,7.

Pärast 3-aastast ravi basedoksifeeniga 20 mg (42%), basedoksifeeniga 40 mg (37%) ja raloksifeeniga 60 mg (42%) oli uute lülisamba lülismurdude esinemissagedus platseeboga võrreldes oluliselt vähenenud. Lülisamba lülismurdude esinemissageduse vähenemine oli basedoksifeeni ja raloksifeeni

ravirühmades sarnane. Raviefekt oli sarnane nii patsientidel, kellel olid valdavalt lülilmurrud, kui ka teistel (Tabel 1).

Tabel 1: Basedoksifeeni toime lülisamba lülimurdude riskile pärast 3-aastast ravi.				
	Uuringus osalejate arv		Riski absoluutne vähenemine	Riski suhteline vähenemine (95% usaldusintervall)
	Basedoksifeen 20 mg	Platseebo		
Uuringus osalejate üldarv	n = 1724	n = 1741		
Uue lülisamba lülimurruga uuringus osalejate arv (%) ^a	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^b (11%, 62%)
Uuringus osalejad ilma murruta ravi algul	n = 757	n = 760		
≥ 1 uue lülisamba lülimurruga uuringus osalejate arv (%) ^a	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^c
Uuringus osalejad ≥ 1 murruga ravi algul	n = 967	n = 981		
≥ 1 uue lülisamba lülimurruga uuringus osalejate arv (%) ^a	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^d (6%, 68%)

^a Kaplani-Meieri hinnangufunktsioon

^b p-väärtus = 0,015

^c p-väärtus = 0,22

^d p-väärtus = 0,035

Pärast 5-aastast ravi jäi uute lülisamba lülimurdude esinemissagedus väiksemaks basedoksifeeni 20 mg annuse rümas (4,49%) võrreldes platseeboga (6,82%) ja suhteline risk vähenes 36% (p = 0,014).

Pärast 7-aastast ravi jäi uute lülisamba lülimurdude esinemissagedus väiksemaks basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas (7,64%) võrreldes platseeboga (9,90%) ja suhteline risk vähenes 30% (p = 0,022).

Osteoporoosiga seotud mitte-lülisambamurdude esinemissagedus oli basedoksifeeni 20 mg (5,68%), raloksifeeni 60 mg (5,87%) ravirühmades ja platseeborühmas (6,26%) sarnane. Järelanalüüsis määراتi kindlaks murru tekkimise tõenäosus 10 aasta jooksul murru tekkeriski indeksina ravi algul. Suurema osteoporoosimurru tekkimise keskmine tõenäosus 10 aasta jooksul oli kogu uuringupopulatsioonil kokku 11%. Basedoksifeeniga ravitud uuringus osalejatel oli murdude esinemissagedus seotud murru tekkeriskiga ravi algul: mida suurem oli murru tekkerisk, seda kasulikum oli ravi basedoksifeeniga. Uuringus osalejatel, kellel oli murru tekkimise tõenäosus 10 aasta jooksul 16% või rohkem, seostati basedoksifeeni kasutamist kõikide kliiniliste murdude riski olulise vähenemisega.

Järelanalüüsis oli mitte-lülisambamurdude tekkimise suhteline risk basedoksifeeniga ravitud uuringus osalejatel seda väiksem, mida suurem oli murdude tekkimise tõenäosus. Basedoksifeeniga ravitud uuringus osalejatel, kellel oli murdude tekkimise tõenäosus 20% või rohkem (n = 618), vähenes mitte-lülisambamurdude tekkimise risk 55% võrra (95% usaldusintervall: 18...76) võrreldes platseeboga ravitud uuringus osalejatega.

Lülisamba nimmeosa luu mineraalne tihedus suurenes 6 kuu möödumisel platseeboga võrreldes basedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg kasutamisel oluliselt (vastavalt 1,02% ja 1,29%) ja püsis 6 aasta vältel (vastavalt 1,32% ja 2,08%). Luustiku muudes piirkondades avaldas basedoksifeen luukoe mineraalsele tihedusele samasugust mõju. Viieaastase basedoksifeenravi jooksul jäi luu

mineraalse tiheduse suurenemine võrreldes platseeboga statistiliselt oluliseks ka teistes luustiku piirkondades. Pärast 7-aastast basedoksifeenravi jäi luu mineraalse tiheduse suurenemine võrreldes platseeboga statistiliselt oluliseks reieluukaelas, reieluu pöörliis ja kogu puusas. Ravi alguse lülisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse suurenemine seitsmendale aastaks ei olnud basedoksifeen 20 mg annuse rühmas statistiliselt kõrgem võrreldes platseeborühmaga.

Luukoe ülemäärase kao või rohkete lülisamba lülimurdude korral uuringus osalemine katkestati. Selliseid katkestusi esines statistiliselt oluliselt sagedamini platseeborühmas (4,0%) kui basedoksifeeni 20 mg (2,8%) või raloksifeeni 60 mg (2,1%) rühmas.

Osteoporoosi ennetusuuring

Ennetusuuringus (1583 uuringus osalejat; keskmine vanus 58 aastat; menopausist möödunud keskmiselt 11 aastat) võrreldi basedoksifeeni (10, 20 või 40 mg päevas), raloksifeeni (60 mg päevas) ja platseebo toimet luukoe mineraalsele tihedusele. Kõik uuringus osalejad kasutasid iga päev kaltsiumilisandit; enamik võttis 600 mg kaltsiumi (nt Caltrate™) päevas ja mõni kuni 1200 mg päevas. Selles uuringus osalejatel oli lülisamba nimmepiirkonna või reieluukaela luukoe mineraalse tiheduse T-skoor vähemalt -2,5. T-skoori mediaan oli luustiku eri piirkondades vahemikus -0,6 kuni -1,4.

Basedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg-ga ravitud uuringus osalejatel luukoe mineraalne tihedus püsis, kuid platseebot kasutanud patsientidel täheldati luukoe mineraalse tiheduse olulist vähenemist. Lülisamba nimmeosa luu mineraalne tihedus suurenes 6 kuu möödumisel platseeboga võrreldes basedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg kasutamisel oluliselt (vastavalt 1,14% ja 1,26%) ja püsis 2 aasta vältel (vastavalt 1,41% ja 1,49%). Luustiku muudes kohtades avaldas basedoksifeen luukoe mineraalsele tihedusele samasugust mõju.

Kliiniline ohutus

Luu histomorfomeetria ja luukoe ainevahetuse hindamine

Osteoporoosi ravi uuringus 7492 menopausijärgses eas naisel (keskmine vanus = 66 aastat) võeti ligikaudu 2 või 3 aasta möödumisel pärast fluorokroommärgistuse manustamist basedoksifeeni, raloksifeeni ja platseebo rühma (basedoksifeen 20 mg = 28; basedoksifeen 40 mg = 29, raloksifeen 60 mg = 32, platseebo = 32) kuulunud uuringus osalejatele nende niudeluuharjalt 121 luubiopsiat. Kõikidest ravirühmadest võetud luubiopsiate histoloogiline hindamine näitas normaalse lamellaarse luukoe moodustumist kõikidel ravitud uuringus osalejatel. Mitte üheski ravirühmas ei esinenud biopsiates osteomalaatsiat, peritrabekulaarset ega luuüdi fibroosi, rakkude toksilisust ega mittelamellaarset luukude. Histomorfomeetrilise hindamise tulemusena oli mineraliseerumine normaalne, mida näitas osteoidi normaalne paksus, normaalne mineraliseerumiseni kulunud aeg ja mineraalse apositsiooni kiirus.

Osteoporoosi ravi uuringus vähendas basedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg kasutamine platseeboga võrreldes oluliselt luu resorptsiooni (C-telopeptiid) ja luu ainevahetuse (osteokaltsiin) markereid seerumis, mis näitas luu ainevahetuse vähenemist. Ravi korral basedoksifeeniga täheldati C-telopeptiidi ja osteokaltsiini 25%-list mediaanset vähenemist. Sarnast luu ainevahetuse vähenemist on täheldatud ka osteoporoosi ennetamise uuringus.

Toime lipiidide metabolismile ja kardiovaskulaarsüsteemile

Osteoporoosi ravi uuringus oli pärast 3-aastast ravi basedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg-ga seerumi üldkolesterooli ja väikese tihedusega lipoproteiinide (LDL) kolesterooli tasemed oluliselt vähenenud ja suure tihedusega lipoproteiinide (HDL) kolesterooli tase oluliselt tõusnud võrreldes platseeboga. Üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja HDL-kolesterooli mediaansed muutused protsentides ravi algusega võrreldes olid basedoksifeeni 20 mg kasutamisel vastavalt -3,75%, -5,36% ja 5,10% ning sarnased raloksifeeni 60 mg kasutamisega. Toime triglütseriididele oli basedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg rühmades sarnane platseeboga. Lipiidide profiil säilis ühtlasena kogu 7-aastase raviperioodi vältel. Ravi toime lipiididele oli osteoporoosi ennetamise uuringus samasugune. Nende muutuste kliinilist olulisust ei ole kindlaks määratud.

Osteoporoosi ravi uuringus 7492 hinnatava osalejaga (keskmine vanus = 66 aastat) oli basedoksifeeniga ravitud naistel suurenenud venoosse trombemboolia (VTE) (süvaveenitromboosi, kopsuemboolia ja võrkkesta veenitromboosi) risk (vt lõik 4.8). Järelkontrolli perioodil täheldati kõige suuremat VTE esinemissagedust 1000 naiseaasta kohta esimese aasta jooksul: 4,64 basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas ja 1,73 platseeborühmas (suhteline risk 2,69). Kolmeaastase perioodi jooksul oli esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta 2,86 basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas ja 1,76 platseeborühmas (suhteline risk 1,63). Viieaastase perioodi jooksul oli esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta 2,34 basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas ja 1,56 platseeborühmas (suhteline risk 1,50). Pärast 7-aastast perioodi oli esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta 2,06 basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas ja 1,36 platseeborühmas (suhteline risk 1,51).

Tserebrovaskulaarsed toimed

Kolmeaastases põhiuuringus oli isheemilise insuldi esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta samasugune basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas (1,98) ja platseeborühmas (2,2) ning suurem basedoksifeeni 40 mg annuse rühmas (2,72). Transitoorse isheemilise ataki (TIA) esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta oli samasugune basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas (1,1) ja platseeborühmas (0,88) ning suurem basedoksifeeni 40 mg annuse rühmas (1,59).

Pärast 5-aastast ravi oli isheemiliste insultide esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas (1,87) ja platseeborühmas (2,02) samasugune. TIA esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta oli suurem basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas (0,94) võrreldes platseeborühmaga (0,62).

Pärast 7-aastast ravi oli isheemiliste insultide esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas (1,78) ja platseeborühmas (1,78) samasugune. TIA esinemissagedus 1000 naiseaasta kohta oli suurem basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas (0,96) võrreldes platseeborühmaga (0,55).

Toime emakale

Osteoporoosi ravi uuringus näitas transvaginaalne ultraheliuuring minimaalseid muutusi emakalimaskesta paksuses pärast 2-aastast ravi platseebo (−0,08 mm, n = 131), basedoksifeeni 20 mg (−0,07 mm, n = 129), ja raloksifeeni 60 mg (0,16 mm, n = 110) rühmades. 36 kuu möödudes basedoksifeeni 20 mg-ga ravitud rühmas emakalimaskesta vähi juhte ei olnud ning esines üks (0,1%) emakalimaskesta hüperplaasia juht. Raloksifeeni 60 mg-ga ravitud uuringus osalejatel esines 1 (0,1%) emakalimaskesta vähi, 1 sarkoomi (0,1%) ja 1 (0,1%) emakalimaskesta hüperplaasia juht. Platseeborühmas esines 3 (0,2%) emakalimaskesta vähi juhtu ning 1 (0,1%) emakalimaskesta hüperplaasia juht. Emakalimaskesta polüüpe diagnoositi pärast 36-kuulist ravi basedoksifeen 20 mg rühmas 10 uuringus osalejal, raloksifeen 60 mg rühmas 17 uuringus osalejal ja platseeborühmas 11 uuringus osalejal.

Pärast 5-aastast ravi ei olnud emakalimaskesta paksus basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas muutunud ja oli samasugune nagu platseeborühmas; basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas ei esinenud ühtegi emakalimaskesta vähi juhtu võrreldes 6 juhuga platseeborühmas ($p < 0,05$).

Pärast 7-aastast ravi ei olnud emakalimaskesta paksus basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas muutunud ja oli samasugune nagu platseeborühmas; basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas ei esinenud ühtegi emakalimaskesta vähi juhtu võrreldes 7 juhuga platseeborühmas ($p < 0,008$).

Osteoporoosi ennetamise uuringus näitas transvaginaalne ultraheliuuring (TVU) ravi algusega võrreldes minimaalseid muutusi emakalimaskesta paksuses pärast 2-aastast ravi platseebo (−0,24 mm, n = 154), basedoksifeeni 20 mg (−0,06 mm, n = 158) ja raloksifeeni 60 mg (0,01 mm, n = 154) rühmades. Basedoksifeeni ega raloksifeeniga ravitud uuringus osalejatel hüperplaasiat ega emakalimaskesta pahaloolumulisi kasvaja ei avastatud.

Toime rinnanäärmele

Osteoporoosi ravi uuringus oli rinnanäärme seotud kõrvaltoimete esinemissagedus basedoksifeeni rühmas pärast 3-aastast ravi sarnane platseeboga. Basedoksifeeni 20 mg rühmas esines järelkontrolli

perioodi 4591 inimaasta kohta 5 rinnavähi juhtu (1000 kohta 1,09), raloksifeeni 60 mg rühmas järelkontrolli perioodi 4526 inimaasta kohta 7 rinnavähi juhtu (1000 kohta 1,55) ja platseeborühmas järelkontrolli perioodi 4604 inimaasta kohta 8 rinnavähi juhtu (1000 kohta 1,74). Pärast 5-aastast ravi esines basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas 9 rinnavähi juhtu (1,40 juhtu 1000 naiseaasta kohta) ja platseeborühmas 10 rinnavähi juhtu (1,56 juhtu 1000 naiseaasta kohta). Pärast 7-aastast ravi esines basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas 13 rinnavähi juhtu (1,78 juhtu 1000 naiseaasta kohta) ja platseeborühmas 11 rinnavähi juhtu (1,50 juhtu 1000 naiseaasta kohta).

Osteoporoosi ennetamise uuringus oli rinnanäärmeiga seotud kõrvaltoimete (rindade valulikkus, valu, rinnavähk, rinnanäärme healoomuline kasvaja) esinemissagedus basedoksifeeni 20 mg ja raloksifeeni 60 mg rühmas sarnane platseeboga.

Osteoporoosi ravi uuringu kõrvaluuringuna läbi viidud rinnanäärme tiheduse uuringus osales 444 menopausijärgses eas naist (keskmine vanus = 59 aastat) kõigist neljast osteoporoosiga patsientide ravirühmast, kellel hinnati rinnanäärme tiheduse muutusi mammogrammiga 24 kuu jooksul. Keskmine mammogrammi abil määratud rinnanäärme tihedus oli basedoksifeeni 20 mg annuse rühmas märkimisväärselt vähenenud võrreldes algtaasemega ($-1,45$ protsendipunkti, $p < 0,05$), samas kui platseeborühmas mingeid muutusi ei täheldatud ($-0,15$ protsendipunkti).

Toime kilpnäärme ja munasarja pahaloomulisusele

Osteoporoosi ravi uuringutel 7492 menopausijärgses eas naistel (keskmine vanus 66 aastat), esines pärast 7-aastast ravi 1886 basedoksifeeniga (20 mg) ravitud naise hulgas 5 kilpnäärmevähi juhtu (0,69 juhtu 1000 naiseaasta kohta) ning 1885 platseeboga ravitud naise hulgas 1 kilpnäärmevähi juhtum (0,14 juhtu 1000 naiseaasta kohta). Viie aasta jooksul ei esinenud ühtegi kilpnäärmevähi juhtu 40 mg annusega ravitud naiste rühmas.

Osteoporoosi ravi uuringutel 7492 menopausijärgses eas naistel (keskmine vanus 66 aastat), esines pärast 7-aastast ravi 1886 basedoksifeeniga (20 mg) ravitud naise hulgas 5 munasarjavähi juhtu (0,69 juhtu 1000 naiseaasta kohta) ning 1885 platseeboga ravitud naise hulgas ei esinenud ühtegi munasarjavähi juhtu. Viie aasta jooksul esines üks munasarjavähi juhtum 40 mg annusega ravitud naiste rühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Basedoksifeeni keskmised farmakokineetilised parameetrid pärast korduvate annuste manustamist tervetele menopausijärgses eas ambulatoorsetele naispatsientidele, kes olid läbinud menopausi loomulikult teel või kellele oli tehtud kahepoolne ooforektoomia, on kokkuvõttes esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Basedoksifeeni farmakokineetilised parameetrid (keskmised $\pm$ standardhälve)
($n = 23$)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng•h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Korduvad annused					
20 mg päevas	$6,2 \pm 2,2$	$1,7 \pm 1,8$	28 ± 11	82 ± 37	$4,1 \pm 1,7$

Imendumine

Basedoksifeen imendub kiiresti, $t_{\max}$ on ligikaudu 2 tundi ning ühekordsete annuste 0,5 mg kuni 120 mg ja korduvate annuste 1 mg kuni 80 mg plasmakontsentratsioonid suurenevad lineaarselt. Basedoksifeeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 6%.

Ühekordsete annuste 20 mg basedoksifeeni manustamisel koos rasvase toiduga suurenesid $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 28% ja 22% võrra. Täiendavas uuringus, milles hinnati standardiseeritud keskmise rasvasusega toidukorra mõju basedoksifeeni farmakokineetikale selle püsikontsentratsiooni tingimustes, suurenesid $C_{\max}$ ja AUC koos toiduga manustamisel vastavalt 42% ja 35%. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks, seega võib basedoksifeeni manustada toidukordadest sõltumatult.

Jaotumine

Pärast basedoksifeeni 3 mg annuse intravenooset manustamist on jaotusruumala $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Basedoksifeen seondub ulatuslikult (98%...99%) plasmavalkudega *in vitro*.

Biotransformatsioon

Basedoksifeeni metaboolne dispositsioon menopausijärgses eas naistel määrati kindlaks pärast 20 mg radiomärgistusega basedoksifeeni suukaudset manustamist. Basedoksifeen metaboliseerub naistel ulatuslikult. Põhiline metabolismi tee on glükuronidatsioon. Metabolism toimub vähesel määral tsütokroom P450 (CYP) vahendusel või puudub. Põhiline vereringes sisalduv metaboliit on basedoksifeen-5-glükuroniid. Selle glükuroniidi kontsentratsioonid on ligikaudu 10 korda suuremad toimeaine kontsentratsioonist vereplasmas muutumatul kujul.

Eritumine

Basedoksifeeni eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse üks kord päevas manustamisel teiseks nädalaks. Basedoksifeeni näiv suukaudne kliirens on ligikaudu 4...5 l/h/kg. Radiomärgistusega basedoksifeen eritub põhiliselt väljaheitega ja vähem kui 1% annusest väljub uriiniga.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Basedoksifeeni 20 mg ühekordse annuse dispositsiooni maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel [Child-Pugh' A (n = 6), B (n = 6) ja C (n = 6) klass] võrreldi normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (n = 18). Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenes kõveraallane pindala (AUC) keskmiselt 4,3-kordselt võrreldes kontrollrühmaga. Ohutust ja efektiivsust maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole täpsemalt hinnatud. Ravimit ei ole soovitatav sellel patsiendirühmal kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejate kohta on vähe kliinilisi andmeid (n = 5) (CrCl < 50 ml/min). Neile uuringus osalejatele manustati ühekordne annus 20 mg basedoksifeeni. Uriiniga eritus basedoksifeeni tühisel hulgal. Neerufunktsiooni kahjustus basedoksifeeni farmakokineetikat ei mõjutanud või mõjutas vähe ning annuse kohandamine ei ole vajalik.

Eakad patsiendid

Basedoksifeeni 20 mg ühekordse annuse farmakokineetikat hinnati uuringus 26 terve menopausijärgses eas naisega. Võrreldes 51...64-aastaste naistega (n = 8) suurenes 65...74-aastastel naistel (n = 8) AUC keskmiselt 1,5-kordselt ja > 75-aastastel naistel (n = 8) 2,3-kordselt. See suurenemine tulenes tõenäoliselt vanusega seotud muutustest maksafunktsioonis. Annuse kohandamine vanusest lähtuvalt ei ole vajalik.

Lapsed

Basedoksifeeni farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

Rass

Rahvusest tulenevaid erinevusi farmakokineetikas ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Katsetes küülikutega esines emasloomale toksilistes annustes $\geq 0,5$ mg/kg päevas (1,5 korda inimese raviannust ületavas annuses) aborte ning sagesid loote südame (vatsakese vaheseina defekt) ja luustiku (luustumise hilinemine, luude, eelkõige lülisamba ja kolju kuju või asendi muutumine) anomaaliad. Rottide ravimine emasloomale toksilistes annustes ≥ 1 mg/kg päevas ($\geq 0,3$ korda inimese

raviannust ületavas annuses) vähendas elusate loodete arvu ja/või loote kehakaalu. Loote arengu anomaaliaid ei täheldatud.

Emastele rottidele manustati enne paaritamist ravimata isasloomadega ja paaritamise ajal annuseid 0,3 kuni 30 mg/kg päevas (0,03 kuni 8 korda inimese raviannust ületavas annuses). Kõikides emasloomade basedoksifeeniga ravitud rühmades kahjustas ravim innatsükleid ja viljakust.

Basedoksifeenravi mõju luudele, emakale ja piimanäärmetele hinnati rottidel, kelle munasarjad olid eemaldatud (0,15 kuni 1,5 mg/kg päevas), ja inimahvlaste hulka mittekuuluvatel primaatidel [*Cynomolgus* makaagid] (0,2 kuni 25 mg/kg päevas). Rottidel hoidis ravi basedoksifeeniga ligikaudu ühe aasta jooksul osaliselt ära munasarjade eemaldamise mõju arvukatele skeleti parameetritele (luukoe mineraalide sisaldus, luukoe mineraalne tihedus ja arhitektuur). Peale selle vähenes märja emaka kaal ravimata loomadega võrreldes ning histoloogilise hindamise tulemusena oli ravimata kontrollrühmaga võrreldes vähe erinevusi või erinevused puudusid. Ahvidel ravi tulemusena basedoksifeeniga 18 kuu jooksul luuümbris ja käsnyas luumass osaliselt säilis vastavalt luukoe mineraalse tiheduse mõõtmistele. Luumassi osaline säilimine saavutati munasarjade eemaldamisega esile kutsutud luukoe ainevahetuse kiirenemise vähendamisega, mida hinnati luukoe ainevahetuse biokeemiliste markerite ja käsnya luukoe ja luuümbrise histomorfomeetriliste näitajate põhjal. Tähtis on, et kummalgi liigil basedoksifeeni manustamine luukoe kvaliteeti ei mõjutanud. Sarnaselt närilistel saadud tulemustega kutsus ravi basedoksifeeniga primaatidel esile emaka ja rinnanäärme atroofia ilma muude histoloogiliste erinevusteta ravimata loomadest.

Korduva annusega katsetes normaalse tsükliga näriliste ja *Cynomolgus* ahvidega täheldati olulist munasarjafolliikulite kasvu stimulatsiooni ilma ovulatsioonita, põhjustades osaliselt hemorraagilisi munasarjatsüste ja östradioolitasemete märgatavat tõusu. Seda basedoksifeeni farmakoloogilist toimet võib eeldada ka menopausieelses eas naistel, kuid menopausijärgses eas naistel seda kliiniliselt oluliseks ei peeta.

6-kuulistes kantserogeensuse katsetes transgeensete hiirtega suurenes emasloomadel healoomuliste munasarja granuloosrakkude kasvajate esinemissagedus ravimi manustamisel 150 või 500 mg/kg päevas. Basedoksifeeni süsteemne ekspositsioon (AUC) neis rühmades oli 35 ja 69 korda suurem kui menopausijärgses eas naistel, kellele manustati 20 mg päevas 14 päeva jooksul.

2-aastases kantserogeensuse uuringus rottidega suurenes emasloomadel healoomuliste munasarja granuloosrakkude kasvajate esinemissagedus kontsentratsioonidel 0,03 või 0,1% dieedist. Basedoksifeeni süsteemne ekspositsioon (AUC) neis rühmades oli 2,6 ja 6,6 korda suurem kui menopausijärgses eas naistel, kellele manustati 20 mg päevas 14 päeva jooksul.

Healoomuliste munasarja granuloosrakkude kasvajate tekkimine emastel hiirtel ja rottidel basedoksifeeni manustamisel on selektiivsete östrogeenireseptori modulaatorite klassile omane toime, mis on seotud selle farmakoloogiaga närilistel, keda ravitakse reproduktiivses eas, mil nende munasarjad toimivad ja reageerivad hormonaalsele stimulatsioonile.

Basedoksifeen ei olnud genotoksiline ega mutageenne analüüside seerias, millesse kuulusid *in vitro* bakterite pöördmutatsiooni test, *in vitro* imetajarakkude mutatsiooni test tümidiinkinaasi (TK±) asukohas L5178Y hiire lümfoomi rakkudes, *in vitro* kromosoomaberratsiooni test hiina hamstri munarakkudes ja *in vivo* hiire mikrotuuma katse.

Basedoksifeen põhjustas isastel rottidel kortikomedullaarset nefrokaltsinoosi ja tugevdas spontaanset kroonilist progresseeruvat nefropaatiat. Uriini parameetrites esines patoloogilisi muutusi. Pikaajalistes uuringutes täheldati kõikide testitud annuste puhul neerutuumoreid (adenoome ja kartsinoome), tõenäoliselt selle kroonilise neerufunktsiooni kahjustuse tagajärjel. 2-aastases kartsinogeensuse uuringus oli basedoksifeeni kontsentratsioon rottide kehas pärast selle suukaudset manustamist rottidele koos söödaga annustes 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% või 0,1% keha pindala põhjal (mg/m²) ligikaudu 0,6- kuni 23-kordne ja 0,9- kuni 31-kordne, võrreldes vastavalt meeste ja naiste kliinilise annusega 20 mg. Kuna krooniline progresseeruv nefropaatia ja kortikomedullaarne nefrokaltsinoos on

suure tõenäosusega rottidele spetsiifilised nefropaatiad, ei ole need tulemused eeldatavasti inimese suhtes asjakohased.

18-kuulises luudele avalduva efektiivsuse uuringus eakate *Cynomolgus* ahvidega, kelle munasarjad olid eemaldatud, oli basedoksifeeni kontsentratsioon ahvide kehas pärast selle suukaudset manustamist annustes 0; 0,2; 0,5; 1, 5 või 25 mg/kg päevas keha pindala põhjal (mg/m^2) ligikaudu 0,2- kuni 24-kordne, võrreldes kliinilise annusega 20 mg. Selles uuringus esines neerurakulisi kartsinoome. Neid tuumoreid loetakse spontaanseteks neerurakulisteks kartsinoomideks, mida esineb teatavasti muudel primaatidel peale inimese ja mis ei ole tõenäoliselt inimeste suhtes asjakohased.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis
Naatriumtärklisglükolaat
Naatriumlauryülsulfaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Askorbiinhape

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Aclar blisterpakendid 7, 28, 30, 84 või 90 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.aprill 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.aprill 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TEKST KARBIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CONBRIZA 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
basedoksifeen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg basedoksifeenatsetaati, mis vastab 20 mg basedoksifeenile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

conbriza

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CONBRIZA 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
basedoksifeen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CONBRIZA 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid basedoksifeen

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CONBRIZA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CONBRIZA võtmist
3. Kuidas CONBRIZAt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CONBRIZAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CONBRIZA ja milleks seda kasutatakse

CONBRIZA sisaldab toimeainena basedoksifeeni ja on mittehormonaalne ravim, mis kuulub selektiivsete östrogeenretseptorite modulaatorite (SERM) rühma. Seda kasutatakse osteoporoosi raviks naistel menopausijärgses eas, mil suureneb luumurdude oht. Selle toime seisneb luuhõrenemise aeglustamises või peatamises neil naistel. Seda ravimit ei tohi kasutada osteoporoosi raviks meestel.

2. Mida on vaja teada enne CONBRIZA võtmist

CONBRIZAt ei tohi võtta

- kui olete toimeaine (basedoksifeeni) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on või on olnud trombe (näiteks jalgade, kopsude või silma veresoontes);
- kui te olete rase või võite veel rasestuda. Selle ravimi kasutamine raseduse ajal võib sünnimata last kahjustada;
- kui teil on seletamatu tupeverejooks. Arst peab uurima selle põhjust.
- kui teil on aktiivne emakavähk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CONBRIZA võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- sest selle kasutamine võib teil suurendada trombide tekkimise riski. Need trombid võivad väga harva põhjustada tõsiseid meditsiinilisi probleeme, invaliidistumist või surma. Rääkige arstile, kui teil on suurenenud trombide tekkimise risk.
- kui olete mõnda aega liikumatu, näiteks ratastoolis, istute pikemat aega või peate olema operatsiooni või haiguse tagajärjel voodis. Pikkadel reisidel peate regulaarselt kõndima või jalgadega harjutusi tegema. Põhjus on selles, et pikka aega samas asendis istumine võib häirida vere ringvoolu ja suurendada teil trombide tekkimise riski. Kui peate olema pikemat aega liikumatu või on ees operatsioon, on tähtis pidada arstiga nõu selle üle, kuidas saaksite trombide tekkimise riski vähendada.

- kui te olete menopausieelses eas. CONBRIZA kasutamist on uuritud ainult naistel, kellel on saanud menopaus, ning selle kasutamine ei ole seetõttu soovitatav;
- kui teil on varem vere triglütseriidide (teatavat liiki rasvad veres) tase tõusnud;
- kui teil on maksaprobleeme või raskekujulisi neeruprobleeme;
- kui teil tekib CONBRIZA kasutamise ajal tupeverejooks, peate pöörduma arsti poole;
- kui teil on rinnavähk, sest selle ravimi kasutamise kohta selle haigusega naistel ei ole piisavalt kogemusi.

Eeltoodud juhtudel ei pruugi see ravim teile sobida. Kui mõni neist hoiatustest puudutab teid, öelge seda arstile enne ravimi kasutamist.

Muud ravimid ja CONBRIZA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

CONBRIZA on ette nähtud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel. Seda ei tohi kasutada naised, kes on rasedad või võivad veel sünnitada. Ärge võtke seda ravimit, kui te imetate last, sest ei ole teada, kas see ravim imendub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pärast selle ravimi võtmist uimasust, peaksite autojuhtimist ja masinate kasutamist vältima.

Teil võivad tekkida selle ravimi võtmise ajal nägemisprobleemid, nagu nägemise ähmastumine. Kui see juhtub, siis peaksite te hoiduma autojuhtimisest või masinate kasutamisest, kuni teie arst ütleb, millal on ohutu seda teha.

CONBRIZA sisaldab laktoosi ja naatriumi

See ravim sisaldab laktoosi (suhkru liik). Kui arst on teile öelnud, et teil on teatavate suhkrute talumatus, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arstiga. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CONBRIZAt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Jätkake selle ravimi kasutamist vastavalt arsti juhiste. Selle ravimi kasutamiseks osteoporoosi raviks peab seda võtma iga päev.

- Soovitatav annus on üks tablett suukaudselt üks kord päevas. Rohkem kui ühe tableti võtmine ööpäevas ei ole tõhusam ja võib põhjustada täiendavaid riske.
- Tabletti võib võtta päeva jooksul ükskõik millisel ajal, koos toiduga või ilma.
- Seda ravimit tuleb võtta koos piisaval hulgal kaltsiumi ja D-vitamiiniga. Küsige arstilt, kas te saate toiduga piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini ning kas te vajate kaltsiumi ja D-vitamiini lisandeid. Kui te kasutate kaltsiumi ja/või D-vitamiini lisandeid, võib neid võtta ravimiga samal ajal.

Kui te võtate CONBRIZAt rohkem, kui ette nähtud

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te olete kogemata võtnud rohkem CONBRIZAt kui ette nähtud.

Kui te unustate CONBRIZAt võtta

Kui olete tableti võtmise unustanud, võtke see kohe, kui teile meenub. Kui on aga juba peaaegu aeg võtta selle ravimi järgmist annust, ärge vahelejäanud annust võtke, vaid võtke ainult järgmine ettenähtud annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate CONBRIZA võtmise

Konsulteerige eelnevalt oma arstiga, kui te otsustate katkestada selle ravimi võtmise enne määratud ravikuuri lõppemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed – lõpetage CONBRIZA võtmine ja pöörduge koheselt oma arsti poole

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- kui teil tekivad jala- või kopsutrombile viitavad nähud, nagu valulik turse ja punetus jalgades, äkiline valu rinnus või hingamisraskused;
- kui teil on silma (võrkkesta veeni) trombi nähud, nagu ühepoolne nägemishäire või nägemise halvenemine või nägemise ähmastumine või kadumine ühes silmas;
- Kui teil tekib mõni lõigus „**Ärge võtke CONBRIZAt**“ kirjeldatud probleemidest.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kui teil esineb teisi silmade ja/või nägemisega seotud probleeme (sädemete või valgussähvatuste nägemine, nägemisvälja kitsenemine ja silma või silmalau turse).

Muud kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel on tekkinud CONBRIZA võtmise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- lihasespasmid (sh jalgade krambid)
- kuumahood
- käte, jalalabade ja säärite turse (perifeerne ödeem)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- allergiline reaktsioon (sh ülitundlikkus ja nõgestõbi)
- nahalööve, sügelus
- suukuivus
- vere triglütseriiditaseme (veres sisalduvad rasvad) tõus
- maksaensüümide taseme tõus
- uimasus

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- südamepekslemine (südamelöökide tajumine)

- silmade kuivus, silmavalu, nägemisteravuse vähenemine, blefarospasm (silmalaugude ebatavaline ja tahtmatu pilgutamine või spasm).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CONBRIZAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CONBRIZA sisaldab

- Toimeaine on basedoksifeen. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg basedoksifeenatsetaati, mis vastab 20 mg basedoksifeenile.
- Teised abiained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, eelželatineeritud (maisi)tärklis, naatriumtärklisglükolaat, naatriumlaaurüülsulfaat, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat, askorbiinhape, hüpromelloos, titaandioksiid (E171) ja makrogool 400 (vt lõik 2 „CONBRIZA sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kuidas CONBRIZA välja näeb ja pakendi sisu

CONBRIZAt turustatakse valgete või valkjate õhukese polümeerikattega kapslikujuliste tablettidena, millele on pressitud „WY20“. Tablett on ligikaudu 1,5 cm pikkune. Need on pakitud PVC/Aclar blistritesse ning neid turustatakse pakenditena, milles on 7, 28, 30, 84 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Magyarország

Pfizer Kft
Tel.: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.