

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

CONBRIZA 20 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg bazedoksifena u obliku bazedoksifenacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 142,8 mg laktoze (kao hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela filmom obložena tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom "WY20" na jednoj strani. Dužina tablete je približno 1,5 cm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

CONBRIZA je indicirana za liječenje postmenopausalne osteoporoze u žena s povećanim rizikom od prijeloma. Dokazano je značajno smanjenje incidencije prijeloma kralježaka, no nije utvrđena djelotvornost u prijelomima kuka.

Kada se za pojedinu ženu u postmenopauzi razmatra odabir lijeka CONBRIZA ili drugih lijekova, uključujući estrogene, treba uzeti u obzir simptome menopauze, učinke na tkivo maternice i dojki te rizike i koristi za srce i krvne žile (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka CONBRIZA je jedna tableta jedanput na dan, u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Doze veće od 20 mg se ne preporučuju jer nema dokaza povećane djelotvornosti, a veće doze mogu biti povezane s dodatnim rizikom (vidjeti dio 5.1).

U prehranu treba dodati nadomjeske kalcija i/ili vitamina D ako dnevni unos nije dovoljan.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega*

Bazedoksifen nije dovoljno ispitan u bolesnica s teškim oštećenjem bubrega te je potreban oprez kod primjene u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

### *Oštećenje jetre*

Sigurnost i djelotvornost bazedoksifena nisu ispitivane u bolesnica s oštećenjem jetre; ne preporučuje se primjena u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Starije bolesnice*

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene bazedoksifena u pedijatrijskoj populaciji

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sadašnji ili raniji venski tromboembolijski događaji, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu mrežnične vene.

CONBRIZA je indicirana za korištenje samo u žena u postmenopauzi. Bazedoksifen ne smiju uzimati žene reproduktivne dobi (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Nerazjašnjeno maternično krvarenje.

Bolesnice sa znakovima ili simptomima raka endometrija jer nije dovoljno ispitana sigurnost primjene u toj skupini bolesnica.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ne preporučuje se primjena lijeka CONBRIZA u žena s povećanim rizikom za venske tromboembolijske događaje. CONBRIZA je povezana s povećanim rizikom za venske tromboembolije (VTE). U kliničkim je ispitivanjima najviša stopa VTE-a zabilježena u prvoj godini liječenja, uz relativan rizik od 2,69 u usporedbi s placebo. Relativan rizik nakon 3 godine bio je 1,63, nakon 5 godina 1,50, a nakon 7 godina ispitivanja 1,51 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Rizični čimbenici povezani sa slučajevima VTE-a u kliničkim ispitivanjima uključivali su: stariju dob, pretilost, imobilizaciju, kirurški zahvat, veliku traumu i malignu bolest. Nužno je prekinuti primjenu lijeka CONBRIZA prije i tijekom dugotrajne imobilizacije (npr. tijekom oporavka nakon operacije ili dugotrajnog ležanja), a terapiju treba nastaviti tek nakon što je bolesnica u potpunosti pokretna. Osim toga, ženama koje uzimaju lijek CONBRIZA treba savjetovati da tijekom duljeg putovanja povremeno ustanu i hodaju.

Bazedoksifen nije ispitivan u žena u predmenopauzi. Nije ustanovljena sigurnost primjene ovog lijeka u predmenopauzalnih žena te se njegova primjena ne preporučuje u ovoj populaciji.

Nema znakova proliferacije endometrija. Svako maternično krvarenje tijekom terapije lijekom CONBRIZA je neočekivano i treba ga u cijelosti istražiti.

Bazedoksifen nije ispitivan u žena čije su razine triglicerida > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). Ovaj lijek može povisiti razine triglicerida u serumu te je potreban oprez u bolesnica s hipertrigliceridemijom (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost lijeka CONBRIZA u bolesnica s rakom dojke nije ispitana. Nema podataka o istodobnoj primjeni s lijekovima koji se koriste u liječenju ranog ili uznapredovalog raka dojke. Stoga se bazedoksifen ne preporučuje za liječenje ili prevenciju raka dojke.

Bazedoksifen nije dovoljno ispitan u bolesnica s teškim oštećenjem bubrega te je potreban oprez kod primjene u ovoj populaciji.

U bolesnica s oštećenjem jetre zabilježeno je povećanje područja ispod krivulje (AUC) za [prosječno] 4,3 puta u odnosu na kontrolne ispitanice. Ne preporučuje se primjena u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

CONBRIZA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom ukupne laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U 30-dnevnom ispitivanju bazedoksifen je povisio koncentracije globulina koji veže hormone, uključujući globulin koji veže kortikosteroide, globulin koji veže spolne hormone i globulin koji veže tiroksin.

Bazedoksifen se metabolizira putem enzima uridindifosfat glukuronoziltransferaze (UGT) u probavnom traktu i jetri (vidjeti dio 5.2). Metabolizam bazedoksifena može se povećati uz istovremenu primjenu tvari za koje se zna da induciraju UGT, kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin i fenitoin, što potencijalno dovodi do smanjene sistemske koncentracije bazedoksifena.

Bazedoksifen se metabolizira neznatno ili nimalo posredstvom izoenzima citokroma P450 (CYP). Bazedoksifen ne inducira niti inhibira djelovanje glavnih CYP izoenzima. Podaci dobiveni *in vitro* upućuju na to da bazedoksifen vjerojatno neće ulaziti u interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima preko CYP-posredovanog metabolizma.

Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke interakcije između bazedoksifena i sljedećih lijekova: ibuprofena, atorvastatina, azitromicina ili antacida koji sadrže aluminij i magnezijev hidroksid. Sudeći prema obilježjima vezanja bazedoksifena za proteine u plazmi *in vitro* nisu vjerojatne interakcije s varfarinom, digoksinom i diazepamom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

CONBRIZA se smije koristiti samo u žena u postmenopauzi. Kontraindicirana je primjena ovog lijeka u žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 4.3). Nema podataka o primjeni bazedoksifena u trudnica. Istraživanja na kunićima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan rizik za ljude.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bazedoksifen u majčino mlijeko. Bazedoksifen nije namijenjen za primjenu u dojilja. CONBRIZA je indicirana za korištenje samo u žena u postmenopauzi (vidjeti dio 4.3) i ne smije se koristiti tijekom dojenja.

##### Plodnost

Istraživanja na štakorima pokazala su štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan rizik za ljude.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CONBRIZA zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U kliničkim je ispitivanjima somnolencija prijavljena kao nuspojava te je bolesnice potrebno upozoriti na mogući učinak na upravljanje vozilima i rad na strojevima.

Bolesnice mogu imati vizualne simptome poput poremećaja oštine vida ili zamagljenog vida. Pojave li se takvi simptomi, bolesnice trebaju izbjegavati vožnju ili rukovanje strojevima, koji zahtijevaju preciznu vizualnu percepciju, dok se simptomi ne povuku, odnosno dok im liječnik ne savjetuje da je to sigurno činiti.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka CONBRIZA ispitana je u dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom i aktivnim lijekom kontrolirana ispitivanja faze III: trogodišnjem ispitivanju liječenja osteoporoze sa 7492 žene u postmenopauzi (1886 žena primalo je bazedoksifen u dozi od 20 mg; 1872 žene primale su bazedoksifen u dozi od 40 mg; 1849 žena primalo je raloksifen, a 1885 žena primalo je placebo) i dvogodišnjem ispitivanju prevencije osteoporoze sa 1583 žene u postmenopauzi (321 žena primala je bazedoksifen u dozi od 10 mg, 322 žene primale su bazedoksifen u dozi od 20 mg, 319 žena primalo je bazedoksifen u dozi od 40 mg, 311 žena primalo je raloksifen, a 310 žena primalo je placebo).

Većina nuspojava koje su javile tijekom kliničkih ispitivanja bile su blagog do umjerenog intenziteta i nisu uzrokovale prekid terapije.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka u dvostruko slijepim, randomiziranim ispitivanjima bili su valunzi i grčevi mišića (uključujući grčeve u nogama).

##### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil u sljedećoj tablici dobiven je iz kliničkih ispitivanja i spontanom prijavljivanjem nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su kategorizirane prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		
Poremećaji živčanog sustava		somnolencija		
Poremećaji oka			tromboza mrežnične vene*	Poremećaji vida/Okularni događaji <sup>#</sup>
Srčani poremećaji				palpitacije

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Krvožilni poremećaji	valunzi		duboka venska tromboza*, površinskitromboflebitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			plućna embolija*	
Poremećaji probavnog sustava		suha usta		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		urtikarija, osip, pruritus		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima (uključujući grčeve u nogama)			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem			
Pretrage		povišene razine triglicerida u krvi, povišene razine alanin aminotransferaze; povišene razine aspartat aminotransferaze		

#### Opis odabranih nuspojava

\* U ispitivanju liječenja osteoporoze sa 7492 ispitanice (prosječne dobi 66 godina), žene liječene bazedoksifenom imale su povećan rizik od venske tromboembolije (duboke venske tromboze, plućne embolija i tromboze mrežične vene). Stopa na 1000 žena-godina tijekom trogodišnjeg razdoblja ispitivanja bila je 2,86 u skupini koja je primala bazedoksifen 20 mg i 1,76 u skupini koja je primala placebo, a u petogodišnjem razdoblju ispitivanja 2,34 u skupini koja je primala bazedoksifen 20 mg i 1,56 u skupini koja je primala placebo. Stopa na 1000 žena-godina tijekom sedmogodišnjeg razdoblja ispitivanja bila je 2,06 u skupini koja je primala bazedoksifen 20 mg i 1,36 u skupini koja je primala placebo. Stopa VTE-a bila je najveća u prvoj godini, uz relativan rizik od 2,69. Nakon 3 godine relativan rizik bio je 1,63, nakon 5 godina 1,50, a nakon 7 godina ispitivanja relativan je rizik bio 1,51 (vidjeti dio 5.1). Mogu nastupiti i drugi tromboembolijski događaji.

#Nakon stavljanja u promet prijavljene su druge očne nuspojave osim tromboze mrežične vene. One uključuju smanjenje oštine vida, zamagljen vid, fotopsiju, poremećaj vidnog polja, smetnje vida, suhoću oka, edem kapka, blefarospazam, bol u oku i oticanje oka. Nije poznata podloga tih događaja. Nastupe li očni simptomi, bolesnicu treba savjetovati da potraži liječničku pomoć.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja ne postoji specifičan antidot i liječenje treba biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, selektivni modulatori estrogenskih receptora, ATK oznaka: G03XC02.

#### Mehanizam djelovanja

Bazedoksifen pripada skupini lijekova koji se zovu selektivni modulatori estrogenskih receptora. Ovisno o vrsti stanica i tkiva te ciljnim genima, bazedoksifen djeluje kao agonist i/ili antagonist estrogenskih receptora. Bazedoksifen smanjuje resorpciju kosti te snižava biokemijske pokazatelje koštane pregradnje na predmenopauzalne razine. Ti učinci na remodeliranje kosti dovode do povećanja mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD), što pridonosi smanjenju rizika od prijeloma. Bazedoksifen primarno djeluje kao antagonist estrogenskih receptora u tkivima maternice i dojki.

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost bazedoksifena utvrđena je u dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom i aktivnim lijekom kontrolirana ispitivanja faze III: trogodišnjem ispitivanju liječenja osteoporoze i dvogodišnjem ispitivanju prevencije osteoporoze.

#### *Ispitivanje liječenja osteoporoze*

U ispitivanju liječenja osteoporoze, 7492 žene u postmenopauzi (prosječne dobi 66 godina, u rasponu od 50 do 85 godina, te prosječno 19,5 godina od menopauze) primale su bazedoksifen (20 ili 40 mg na dan), raloksifen (60 mg na dan) ili placebo kako bi se utvrdila incidencija novih prijeloma kralježaka tijekom 3 godine (trogodišnje osnovno ispitivanje). Trogodišnje osnovno ispitivanje produljeno je dva puta sa dva dvogodišnja dvostruko slijepa, placebom kontrolirana nastavka ispitivanja, čime ukupno trajanje liječenja iznosi 7 godina (sedmogodišnje ispitivanje). Ukupno je 3146 ispitanica nastavilo ispitivanje u prvom dvogodišnjem nastavku (bazedoksifen 20 mg: n=1047, bazedoksifen 40/20 mg: n=1041, placebo: n=1058). Doza bazedoksifena od 40 mg smanjena je na 20 mg nakon približno 4 godine. Skupina koja je primala raloksifen nije nastavila ispitivanje u prvom dvogodišnjem nastavku. Ukupno su 1732 ispitanice nastavile ispitivanje u drugom dvogodišnjem nastavku (bazedoksifen 20 mg: n=560, bazedoksifen 40/20 mg: n=582, placebo: n=590). Sve su ispitanice morale uzimati 1200 mg elementarnog kalcija i 400 IU vitamina D na dan.

U ovo su ispitivanje većinom bile uključene ispitanice bijele rase (87,3%), koje su ili imale osteoporozu bez prijeloma kralješka na početku ispitivanja (T-vrijednosti BMD-a na lumbalnom dijelu kralježnice ili vratu bedrene kosti između -2,5 i -4,0) ili osteoporozu uz najmanje jedan blagi prijelom kralješka na početku ispitivanja. Srednja vrijednost početne T-vrijednosti na lumbalnom dijelu kralježnice bila je -2,4, a na vratu bedrene kosti -1,7.

Zabilježeno je značajno smanjenje incidencije novih prijeloma kralježaka nakon 3 godine liječenja bazedoksifenom u dozi od 20 mg (42%), bazedoksifenom u dozi od 40 mg (37%) i raloksifenom u

dozi od 60 mg (42%) u usporedbi s placebom. Smanjenje incidencije prijeloma kralježaka bilo je podjednako u skupini koja je primala bazedoksifen i skupini koja je primala raloksifen. Učinak liječenja bio je sličan u bolesnicima koje su imale prethodne prijelome i onih koje ih nisu imale (Tablica 1).

Tablica 1: Učinak bazedoksifena na rizik od prijeloma kralježaka nakon 3 godine liječenja				
	Broj ispitanica		Smanjenje apsolutnog rizika	Smanjenje relativnog rizika (95% CI)
	Bazedoksifen 20 mg	Placebo		
Ukupan broj ispitanica	n=1724	n=1741		
Broj (%) <sup>a</sup> ispitanica s novim prijelomom kralješka	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% <sup>b</sup> (11%, 62%)
Ispitanice bez prijeloma na početku ispitivanja	n=757	n=760		
Broj (%) <sup>a</sup> ispitanica s $\geq 1$ novim prijelomom kralješka	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% <sup>c</sup>
Ispitanice s $\geq 1$ prijelomom na početku ispitivanja	n=967	n=981		
Broj (%) <sup>a</sup> ispitanica s $\geq 1$ novim prijelomom kralješka	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% <sup>d</sup> (6%, 68%)
<sup>a</sup> Kaplan-Meierove procjene stopa				
<sup>b</sup> p-vrijednost = 0,015				
<sup>c</sup> p-vrijednost = 0,22				
<sup>d</sup> p-vrijednost = 0,035				

Nakon 5 godina liječenja incidencija novih prijeloma kralježaka ostala je niža u skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg (4,49%) nego u skupini koja je primala placebo (6,82%), uz smanjenje relativnog rizika od 36% (p=0,014).

Nakon 7 godina liječenja incidencija novih prijeloma kralježaka i dalje je bila niža u skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg (7,64%) nego u skupini koja je primala placebo (9,90%), uz smanjenje relativnog rizika od 30% (p=0,022).

Incidencija nevertebralnih osteoporotičnih prijeloma bila je podjednaka u skupinama koje su primale bazedoksifen u dozi od 20 mg (5,68%), raloksifen u dozi od 60 mg (5,87%) i placebo (6,26%). U post-hoc analizi utvrđena je 10-godišnja vjerojatnost prijeloma, izražena kao indeks početnog rizika prijeloma. Prosječna 10-godišnja vjerojatnost za veliki prijelom zbog osteoporoze iznosila je 11% za cijelu populaciju uključenu u ispitivanje. U ispitanicima liječenih bazedoksifenom incidencija prijeloma bila je povezana s početnim rizikom od prijeloma: što je taj rizik bio veći, to je bila veća korist liječenja bazedoksifenom. U ispitanicima čija je 10-godišnja vjerojatnost prijeloma bila jednaka ili veća od 16%, primjena bazedoksifena bila je povezana sa značajnim smanjenjem rizika za sve kliničke prijelome.

U post-hoc analizi se relativan rizik za nevertebralne prijelome u ispitanicima liječenih bazedoksifenom smanjivao kako se vjerojatnost prijeloma povećavala. Među ispitanicima čija je vjerojatnost prijeloma bila jednaka ili veća od 20% (n=618) rizik za nevertebralne prijelome smanjen je za 55% (95% CI: 18-76) u ispitanicima liječenih bazedoksifenom u odnosu na ispitanice koje su primale placebo.

U usporedbi s placebom, BMD u lumbalnom dijelu kralježnice značajno je porastao nakon 6 mjeseci primjene bazedoksifena u dozi od 20 mg i raloksifena u dozi od 60 mg (1,02% odnosno 1,29%) i taj se porast održao se tijekom tri godine primjene (1,32% odnosno 2,08%). Sličan je bio učinak bazedoksifena na BMD na drugim dijelovima skeleta. Porast BMD-a u odnosu na placebo ostao je statistički značajan na svim dijelovima skeleta tijekom petogodišnjeg liječenja bazedoksifenom.

Nakon sedam godina liječenja bazedoksifenom porast BMD-a u odnosu na placebo zadržao je statističku značajnost na vratu bedrene kosti, trohanteru bedrene kosti i cijelom kuku. Porast od početnih vrijednosti BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice nakon 7 godina u skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg nije bio statistički veći nego u skupini koja je primala placebo.

Ispitanice su isključivane iz ispitivanja u slučaju prekomjernog koštanog gubitka ili slučajnih prijeloma kralježaka. Do takvih je isključivanja dolazilo statistički značajno češće u skupini koja je primala placebo (4,0%) nego u skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg (2,8%), odnosno raloksifenom u dozi od 60 mg (2,1%).

#### *Ispitivanje prevencije osteoporoze*

U ispitivanju prevencije (1583 ispitanice; prosječna dob 58 godina; prosječno 11 godina od menopauze) uspoređivali su se učinci bazedoksifena (10, 20 ili 40 mg na dan), raloksifena (60 mg na dan) i placebo na mineralnu gustoću kostiju. Sve su ispitanice dnevno uzimale nadomjeske kalcija; većina ih je primala 600 mg kalcija na dan (npr. Caltrate™), a neke su uzimale do 1200 mg na dan. U ovo su ispitivanje uključene ispitanice čija T-vrijednost mineralne gustoće kostiju nije bila manja od -2,5. Medijan T-vrijednosti kretao se između -0,6 i -1,4, ovisno o dijelu skeleta.

BMD je očuvan u ispitanica liječenih bazedoksifenom u dozi od 20 mg odnosno raloksifenom u dozi od 60 mg, dok je u skupini koja je primala placebo opažen značajan gubitak mineralne gustoće kostiju. U usporedbi s placebom, BMD u lumbalnom dijelu kralježnice značajno je porastao nakon 6 mjeseci primjene bazedoksifena u dozi od 20 mg i raloksifena u dozi od 60 mg (1,14% odnosno 1,26%) i taj se porast održao tijekom dvije godine primjene (1,41% odnosno 1,49%). Sličan je bio učinak bazedoksifena na BMD na drugim dijelovima skeleta.

#### Klinička sigurnost

##### *Procjena koštane histomorfometrije i koštane pregradnje*

U ispitivanju liječenja osteoporoze sa 7492 žene u postmenopauzi (prosječna dob 66 godina) nakon približno dvije ili tri godine liječenja je, po obilježavanju flourokromom, učinjena ukupno 121 biopsija grebena crijevne kosti u ispitanica koje su primale bazedoksifen, raloksifen ili placebo (bazedoksifen 20 mg = 28; bazedoksifen 40 mg = 29, raloksifen 60 mg = 32, placebo = 32). Histološka procjena uzoraka dobivenih biopsijom u svim terapijskim skupinama otkrila je stvaranje normalne lamelarne kosti u svih liječenih ispitanica. Nije bilo znakova osteomalacije, peritrabekularne fibroze ili fibroze koštane srži, stanične toksičnosti ni vlaknaste kosti niti u jednom uzorku biopsije kosti, svih terapijskih skupina. Histomorfometrijska procjena otkrila je normalnu mineralizaciju na koju su ukazivali normalna debljina osteoida, normalno vrijeme između stvaranja i naknadne mineralizacije osteoida i brzina odlaganja minerala.

U ispitivanju liječenja osteoporoze, liječenje bazedoksifenom u dozi od 20 mg i raloksifenom u dozi od 60 mg rezultiralo je značajnim sniženjem serumskih pokazatelja resorpcije (C-telopeptida) i stvaranja kosti (osteokalcina) u usporedbi s placebom, što ukazuje na smanjenje koštane pregradnje. Pri liječenju bazedoksifenom medijan smanjenja vrijednosti C-telopeptida i osteokalcina iznosio je više od 25% u odnosu na početne vrijednosti. Slična smanjenja brzine koštane pregradnje opažena su i u ispitivanju prevencije osteoporoze.

##### *Utjecaj na metabolizam lipida i srčanožilni sustav*

U ispitivanju liječenja osteoporoze nakon 3 godine liječenja u skupinama liječenima bazedoksifenom u dozi od 20 mg odnosno raloksifenom u dozi od 60 mg zabilježeno je značajno sniženje serumskih koncentracija ukupnog i kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL), a značajno povišenje kolesterola lipoproteina visoke gustoće (HDL) u usporedbi s primjenom placebo. U skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg, medijan postotka promjene u odnosu na početne vrijednosti ukupnog kolesterola iznosio je -3,75%, LDL-kolesterola -5,36%, a HDL-kolesterola 5,10%. Te su vrijednosti bile slične i u skupini koja je primala raloksifen u dozi od 60 mg. Učinak na trigliceride u skupinama koje su primale bazedoksifen 20 mg odnosno raloksifen 60 mg bio je podjednak onomu u skupini koja je primala placebo. Ovakav lipidni profil održao se tijekom svih sedam godina liječenja.

Učinak liječenja na lipide bio je sličan i u ispitivanju prevencije osteoporoze. Nije utvrđen klinički značaj tih promjena.

U ispitivanju liječenja osteoporoze sa 7492 ispitanice (prosječne dobi 66 godina), žene liječene bazedoksifenom imale su povećan rizik od VTE-a (duboke venske tromboze, plućne embolije i tromboze mrežične vene) (vidjeti dio 4.8). Najveća stopa VTE-a na 1000 žena-godina praćenja zabilježena je u prvoj godini: 4,64 u skupini liječenoj bazedoksifenom 20 mg te 1,73 u skupini koja je primala placebo (relativan rizik 2,69). Nakon 3 godine stopa na 1000 žena-godina je u skupini liječenoj bazedoksifenom 20 mg iznosila 2,86, a u skupini koja je primala placebo 1,76 (relativan rizik 1,63).

Stopa na 1000 žena-godina nakon pet godina je u skupini liječenoj bazedoksifenom 20 mg iznosila 2,34, a u skupini koja je primala placebo 1,56 (relativan rizik 1,50). Nakon 7 godina je stopa na 1000 žena-godina u skupini liječenoj bazedoksifenom 20 mg iznosila 2,06, a u skupini koja je primala placebo 1,36 (relativan rizik 1,51).

#### *Utjecaj na moždano krvožilje*

U trogodišnjem osnovnom ispitivanju je stopa ishemijskog moždanog udara na 1000 žena-godina bila podjednaka u skupinama koje su primale bazedoksifen u dozi od 20 mg (1,98) odnosno placebo (2,2), a veći u skupini koja je primala bazedoksifen u dozi od 40 mg (2,72). Stopa prolaznih ishemijskih ataka (TIA) na 1000 žena-godina bila je podjednaka u skupinama koje su primale bazedoksifen u dozi od 20 mg (1,1) odnosno placebo (0,88), a veći u skupini koja je primala bazedoksifen u dozi od 40 mg (1,59).

Nakon 5 godina liječenja stopa ishemijskog moždanog udara na 1000 žena-godina bila je podjednaka u skupinama koje su primale bazedoksifen 20 mg (1,87) odnosno placebo (2,02). Stopa TIA-a na 1000 žena-godina bila je veća u skupini liječenoj bazedoksifenom 20 mg (0,94) nego u skupini koja je primala placebo (0,62).

Nakon 7 godina liječenja stopa ishemijskog moždanog udara na 1000 žena-godina bila je jednaka u skupinama koje su primale bazedoksifen 20 mg (1,78) odnosno placebo (1,78). Stopa TIA-a na 1000 žena-godina bila je veća u skupini liječenoj bazedoksifenom 20 mg (0,96) nego u skupini koja je primala placebo (0,55).

#### *Učinci na maternicu*

U ispitivanju liječenja osteoporoze nakon dvije su godine transvaginalnim ultrazvukom (TVU) dokazane minimalne promjene debljine endometrija u skupinama koje su primale placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoksifen 20 mg (-0,07 mm, n=129) odnosno raloksifen 60 mg (0,16 mm, n=110). Nakon 3 godine u ispitanica liječenih bazedoksifenom u dozi od 20 mg nije bilo slučajeva raka endometrija, a zabilježen je jedan slučaj (0,1%) hiperplazije endometrija. U ispitanica liječenih raloksifenom u dozi od 60 mg zabilježen je 1 slučaj (0,1%) raka endometrija, 1 slučaj (0,1%) sarkoma i 1 slučaj (0,1%) hiperplazije endometrija. U skupini koja je primala placebo zabilježena su 3 slučaja (0,2%) raka endometrija i 1 slučaj (0,1%) hiperplazije endometrija. Do kraja 36. mjeseca liječenja polipi endometrija dijagnosticirani su u 10 ispitanica u skupini koja je primala bazedoksifen 20 mg, 17 ispitanica u skupini koja je primala raloksifen 60 mg i 11 ispitanica koje su primale placebo.

Nakon 5 godina liječenja, debljina endometrija u skupini liječenoj bazedoksifenom, u dozi od 20 mg, nije se promijenila i ostala je slična kao kod primjene placeba; u skupini koja je primala bazedoksifen 20 mg nije zabilježen niti jedan slučaj raka endometrija, dok ih je u skupini koja je primala placebo bilo šest ( $p < 0,05$ ).

Nakon 7 godina liječenja, debljina endometrija u skupini liječenoj bazedoksifenom, u dozi od 20 mg, nije se promijenila i ostala je slična kao kod primjene placeba; u skupini koja je primala bazedoksifen 20 mg nije zabilježen niti jedan slučaj raka endometrija, dok ih je u skupini koja je primala placebo bilo sedam ( $p < 0,008$ ).

U ispitivanju prevencije osteoporozе nakon dvije su godine transvaginalnim ultrazvukom dokazane minimalne promjene od početne debljine endometrija u skupinama koje su primale placebo (-0,24 mm, n=154), bazedoksifen 20 mg (-0,06 mm, n=158) odnosno raloksifen 60 mg (0,01 mm, n=154). Niti u jedne ispitanice liječene bazedoksifenom ili raloksifenom nisu zabilježeni hiperplazija niti maligna bolest endometrija.

#### *Učinci na dojke*

U ispitivanju liječenja osteoporozе incidencija nuspojava vezanih za dojke je nakon 3 godine liječenja bila podjednaka u skupinama koje su primale bazedoksifen odnosno placebo. Zabilježeno je 5 slučajeva raka dojke na 4591 osoba-godinu praćenja u skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg (1,09 na 1000), 7 slučajeva raka dojke na 4526 osoba-godina praćenja u skupini liječenoj raloksifenom u dozi od 60 mg (1,55 na 1000) te 8 slučajeva raka dojke na 4604 osoba-godine praćenja u skupini koja je primala placebo (1,74 na 1000). Nakon 5 godina liječenja je u skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg zabilježeno 9 slučajeva raka dojke (1,40 na 1000 žena-godina), a u skupini koja je primala placebo 10 slučajeva (1,56 na 1000 žena-godina). Nakon 7 godina liječenja je u skupini liječenoj bazedoksifenom u dozi od 20 mg zabilježeno 13 slučajeva raka dojke (1,78 na 1000 žena-godina), dok ih je u skupini koja je primala placebo bilo 11 (1,50 na 1000 žena-godina).

U ispitivanju prevencije osteoporozе incidencija nuspojava vezanih za dojke (osjetljivost dojki, bol u dojka, rak dojke, benigna neoplazma dojke) u skupinama koje su primale bazedoksifen 20 mg ili raloksifen 60 mg bila je podjednaka onoj u skupini koja je primala placebo.

U ispitivanju gustoće dojki, dodatku uz ispitivanje liječenja osteoporozе, procijenjene su mamografske promjene gustoće dojki u 444 postmenopauzalne žene (prosječna dob 59 godina) s osteoporozom iz sve 4 terapijske skupine nakon 24 mjeseca liječenja. Prosječne promjene mamografske gustoće dojki u skupini liječenoj bazedoksifenom 20 mg bile su značajno smanjene u odnosu na početne vrijednosti (-1,45 postotnih bodova,  $p < 0,05$ ), dok u skupini koja je primala placebo nisu opažene promjene (-0,15 postotnih bodova).

#### *Utjecaj na maligne bolesti štitnjače i jajnika*

U ispitivanju liječenja osteoporozе sa 7492 žene u postmenopauzi (prosječne dobi 66 godina) nakon 7 godina je među 1886 žena liječenih bazedoksifenom (20 mg) zabilježeno 5 slučajeva raka štitnjače (0,69 na 1000), dok je među 1885 ispitanica koje su primale placebo zabilježen 1 slučaj raka štitnjače (0,14 na 1000). U skupini liječenoj bazedoksifenom 40 mg do 5 godina nije zabilježen niti jedan slučaj raka štitnjače.

U ispitivanju liječenja osteoporozе sa 7492 žene u postmenopauzi (prosječne dobi 66 godina) nakon 7 godina je među 1886 žena liječenih bazedoksifenom (20 mg) zabilježeno 5 slučajeva raka jajnika (0,69 na 1000), dok među 1885 ispitanica koje su primale placebo nije zabilježen niti jedan slučaj raka jajnika. U skupini liječenoj bazedoksifenom 40 mg do 5 godina zabilježen je jedan slučaj raka jajnika.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

U Tablici 2 sažeto su prikazani prosječni parametri bazedoksifena nakon primjene višestrukih doza u zdravih pokretnih postmenopauzalnih žena, u kojih je menopauza nastupila prirodno ili su podvrgnute obostranoj ovarijektomiji.

Tablica 2: Srednja vrijednost $\pm$ SD farmakokinetičkih parametara bazedoksifena (n=23)					
	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Višestruke doze					
20 mg na dan	6,2 $\pm$ 2,2	1,7 $\pm$ 1,8	28 $\pm$ 11	82 $\pm$ 37	4,1 $\pm$ 1,7

## Apsorpcija

Bazedoksifen se brzo apsorbira, uz  $t_{max}$  od približno 2 sata, a koncentracije u plazmi rastu linearno nakon primjene jedne doze u rasponu od 0,5 mg do 120 mg i višestrukih dnevnih doza od 1 mg do 80 mg. Apsolutna bioraspoloživost bazedoksifena iznosi približno 6%.

Kad su pojedinačne doze od 20 mg bazedoksifena primijenjene uz punomasan obrok,  $C_{max}$  je porastao za 28%, a AUC za 22%. Dodatno ispitivanje u kojemu su ispitivani učinci standardiziranog umjereno masnog obroka na farmakokinetiku bazedoksifena u stanju dinamičke ravnoteže pokazalo je povećanje  $C_{max}$  za 42%, a AUC-a za 35% kada se doza bazedoksifena od 20 mg primjenjivala s hranom. S obzirom da se te promjene ne smatraju statistički značajnima, bazedoksifen se može primjenjivati neovisno o obroku.

## Distribucija

Nakon intravenske primjene doze bazedoksifena od 3 mg volumen distribucije iznosi  $14,7 \pm 3,9$  l/kg. Bazedoksifen se *in vitro* u velikom opsegu (98% - 99%) veže za proteine u plazmi.

## Biotransformacija

Metabolička dispozicija bazedoksifena u postmenopausalnih žena određena je nakon peroralne primjene doze od 20 mg radioaktivno označenog bazedoksifena. Bazedoksifen se u žena opsežno metabolizira. Osnovni metabolički put je glukuronidacija. Metabolizam posredovan citokromom P450 je neznatan ili ne postoji. Glavni metabolit u cirkulaciji je bazedoksifen-5-glukuronid. Koncentracije tog glukuronida u plazmi su približno 10 puta veće od koncentracija nepromijenjene djelatne tvari.

## Eliminacija

Bazedoksifen se eliminira uz poluvijek od približno 30 sati. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se do drugog tjedna primjene jedanput na dan. Prividan klirens bazedoksifena nakon peroralne primjene je približno 4 do 5 l/h/kg. Radioaktivno označen bazedoksifen izlučuje se prvenstveno fecesom, a manje od 1% doze eliminira se mokraćom.

## Posebne populacije

### *Oštećenje jetre*

Uspoređena je raspoloživost jedne doze bazedoksifena od 20 mg u bolesnica s oštećenjem jetre [Child-Pugh stadij A (n=6), B (n=6) i C (n=6)] i ispitanica s normalnom jetrenom funkcijom (n=18). U bolesnica s oštećenjem jetre zabilježeno je povećanje AUC-a za prosječno 4,3 puta u odnosu na kontrolne ispitanice. Sigurnost primjene i djelotvornost nisu dodatno ispitivane u bolesnica s oštećenjem jetre. Ne preporučuje se primjena u ovoj populaciji bolesnica (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### *Oštećenje bubrega*

Malo je kliničkih podataka (n=5) o ispitanicama s umjerenim oštećenjem bubrega ( $CrCl < 50$  ml/min). Tim je ispitanicama primijenjena jedna doza bazedoksifena od 20 mg. Mokraćom je eliminirana neznatna količina bazedoksifena. Poremećaj bubrežne funkcije ima malen ili nikakav utjecaj na farmakokinetiku bazedoksifena te nije potrebno prilagođavati dozu.

### *Starije bolesnice*

Farmakokinetika jedne doze bazedoksifena od 20 mg ocijenjena je u ispitivanju sa 26 zdravih žena u postmenopauzi. U usporedbi sa ženama u dobi od 51 do 64 godine (n=8), u žena u dobi između 65 i 74 godine (n=8) zabilježen je prosječan porast AUC-a za 1,5 puta, a u žena u dobi od > 75 godina (n=8) prosječan porast AUC-a za 2,3 puta. Taj se porast najvjerojatnije može pripisati dobno uvjetovanim promjenama jetrene funkcije. Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika bazedoksifena nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji.

## Rasa

Nisu opažene razlike u farmakokinetici s obzirom na etničko podrijetlo.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U istraživanjima na kunićima su pri dozama toksičnima za majku od 0,5 mg/kg na dan (1,5 puta veća izloženost nego u ljudi) zabilježeni su pobačaji i povećana incidencija anomalija srca (defekt ventrikularnog septuma) i koštanog sustava ploda (odgođeno okoštavanje, deformacija ili krivi raspored kostiju, prvenstveno kralježnice i lubanje). Primjena u štakora u dozama toksičnima za majku od  $\geq 1$  mg/kg na dan (0,3 puta veća izloženost nego u ljudi) rezultirala je manjim brojem živih fetusa i/ili smanjenjem tjelesne težine fetusa. Nisu opažene anomalije u razvoju fetusa.

Ženkama štakora primijenjene su dnevne doze od 0,3 do 30 mg/kg (izloženost 0,03 do 8 puta veća od one u ljudi) prije i tijekom parenja s mužjacima koji nisu primali lijek. U svim skupinama u kojima su ženke primale bazedoksifen zabilježen je štetan utjecaj na estrusni ciklus i plodnost.

Ispitani su učinci primjene bazedoksifena na kosti, maternicu i mliječne žlijezde u ženki štakora (0,15 do 1,5 mg/kg na dan) i nečovjekolikih primata [*makaki majmuna*] (0,2 do 25,0 mg/kg na dan) kojima su kirurški odstranjeni jajnici. U štakorica je liječenje bazedoksifenom tijekom približno godine dana djelomično spriječilo učinke ovarijektomije na brojne koštane parametre (mineralni sadržaj kostiju, mineralnu gustoću kostiju i arhitektoniku). Osim toga, u usporedbi s neliječenim životinjama smanjena je mokra masa maternice, a histološka procjena pokazala je male ili nikakve razlike u odnosu na neliječene kontrolne životinje. U majmunica je liječenje bazedoksifenom tijekom 18 mjeseci dovelo do djelomičnog očuvanja kortikalne i spongiozne koštane mase, kako je utvrđeno mjerenjem BMD-a. Djelomično očuvanje koštane mase postignuto je smanjenjem ovarijektomijom uzrokovanog povećanja koštane pregradnje, što je procijenjeno vrijednostima biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje i histomorfometrijskim indeksima izmjerenima u spongioznoj i kortikalnoj kosti. Važno je da niti u jednoj od te dvije vrste primjena bazedoksifena nije štetno djelovala na kvalitetu kosti. Slično rezultatima u glodavaca, primjena bazedoksifena u nečovjekolikih primata dovela je do atrofije maternice i mliječnih žlijezda, bez drugih histoloških razlika u odnosu na životinje koje nisu primale bazedoksifen.

Ispitivanja ponovljenih doza u štakorica i makaki majmunica s normalnim ciklusom pokazala su izrazitu stimulaciju rasta folikula u jajnicima bez ovulacije, što je uzrokovalo djelomično hemoragične ciste na jajniku i znatno povišene razine estradiola. Ovakav farmakološki učinak bazedoksifena može se očekivati i u predmenopauzalnih žena, no ne smatra se važnim za kliničku primjenu u žena u postmenopauzi.

U 6-mjesečnim ispitivanjima kancerogenosti na transgeničnim miševima zabilježena je povećana incidencija benignih tumora granuloznih stanica jajnika u ženki miševa kojima je primijenjena doza od 150 ili 500 mg/kg na dan. Sistemska izloženost bazedoksifenu (AUC) u tim je skupinama bila 35 odnosno 69 puta veća od izloženosti u postmenopauzalnih žena koje su primale dozu od 20 mg dnevno tijekom 14 dana.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima opažena je povećana incidencija benignih tumora granuloznih stanica jajnika u ženki štakora pri koncentracijama u hrani od 0,03 i 0,1%. Sistemska izloženost bazedoksifenu (AUC) u tim je skupinama bila 2,6 odnosno 6,6 puta veća od izloženosti u postmenopauzalnih žena koje su primale dozu od 20 mg dnevno tijekom 14 dana.

Nalaz benignih tumora granuloznih stanica jajnika u ženki miševa i štakora kojima je primijenjen bazedoksifen predstavlja učinak razreda selektivnih modulatora estrogenskih receptora, povezan s njihovom farmakologijom u ženki glodavaca kojima se primjenjuju u reproduktivnoj dobi, kada su im jajnici funkcionalni i odgovaraju na hormonsku stimulaciju.

Bazedoksifen se nije pokazao genotoksičnim niti mutagenim u nizu testova, uključujući *in vitro* bakterijski test reverzne mutacije, *in vitro* test genskih mutacija stanica sisavaca na lokusu timidin

kinaze (TK±) u stanicama mišjeg limfoma L5178Y, *in vitro* test kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka te mikronukleusni test na miševima *in vivo*.

Bazedoksifen je u mužjaka štakora uzrokovao kortikomedularnu nefrokalcinozu te pojačao spontanu kroničnu progresivnu nefropatiju. Zabilježene su patološke promjene parametara mokraće. U dugotrajnim ispitivanjima pri svim su ispitivanim dozama opaženi tumori bubrega (adenomi i karcinomi), koji su najvjerojatnije bili posljedica tog kroničnog oštećenja bubrežne funkcije. U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti peroralna primjena bazedoksifena štakorima u hrani u dozama od 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% ili 0,1% rezultirala je izloženošću, izraženoj po tjelesnoj površini ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), koja je u mužjaka bila približno 0,6 do 23 puta veća, a u ženki 0,9 do 31 puta veća nego kod primjene kliničke doze od 20 mg. S obzirom da su kronična progresivna nefropatija i kortikomedularna nefrokalcinoza najvjerojatnije nefropatije specifične za štakore, pretpostavlja se da ovi nalazi nisu relevantni za ljude.

U 18-mjesečnom ispitivanju djelotvornosti na kosti u starijih makaki majmunica kojima je učinjena ovarijektomija, peroralna primjena bazedoksifena majmunicama u dozama od 0, 0,2, 0,5, 1, 5 ili 25 mg/kg na dan rezultirala je izloženošću, izraženoj po tjelesnoj površini ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), koja je bila približno 0,2 do 24 puta veća nego kod primjene kliničke doze od 20 mg. U ovom su ispitivanju opaženi karcinomi bubrežnih stanica. Ti se tumori smatraju spontanom karcinomima bubrežnih stanica koji su poznati u nečovjekolikih primata i nije vjerojatno da su relevantni za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)  
natrijev škroboglikolat  
natrijev laurilsulfat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
askorbatna kiselina

#### Film ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 400

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

18 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/Aclar blisteri sa 7, 28, 30, 84 i 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. travnja 2009.

Datum posljednje obnove: 17. travnja 2014.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Irska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a .

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**TEKST NA KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

CONBRIZA 20 mg filmom obložene tablete  
bazedoksifen

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg bazedoksifena u obliku bazedoksifenacetata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži laktozu.  
Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije .

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete  
90 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/511/001 (28 tableta)  
EU/1/09/511/002 (30 tableta)  
EU/1/09/511/003 (84 tablete)  
EU/1/09/511/004 (90 tableta)  
EU/1/09/511/005 (7 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CONBRIZA

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

CONBRIZA 20 mg filmom obložene tablete  
bazedoksifen

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### CONBRIZA 20 mg filmom obložene tablete bazedoksifen

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CONBRIZA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek CONBRIZA
3. Kako uzimati lijek CONBRIZA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek CONBRIZA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je CONBRIZA i za što se koristi

CONBRIZA sadrži djelatnu tvar bazedoksifen i pripada skupini nehormonskih lijekova koji se nazivaju selektivnim modulatorima estrogenskih receptora. Koristi se za liječenje osteoporoze u žena nakon menopauze, kada im je povećan rizik od prijeloma. Djeluje tako da u tih žena usporava ili zaustavlja stanjivanje kostiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti za liječenje osteoporoze u muškaraca.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek CONBRIZA

##### Nemojte uzimati lijek CONBRIZA

- ako ste alergični na bazedoksifen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate ili ste imali krvni ugrušak (primjerice u krvnim žilama nogu, pluća ili očiju)
- ako ste trudni ili još uvijek možete zatrudnjeti. Ako se uzima u trudnoći, ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu.
- ako imate nerazjašnjeno krvarenje iz rodnice. Vaš liječnik mora ispitati uzrok tog krvarenja.
- ako imate aktivan rak maternice.

#### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek CONBRIZA

- jer ovaj lijek može povećati rizik od nastajanja krvnih ugrušaka. Iako se ne javljaju jako često, ti ugrušci mogu izazvati ozbiljne zdravstvene probleme, invaliditet ili smrt. Porazgovarajte s liječnikom da utvrdite imate li povećan rizik od krvnih ugrušaka.
- ako ste dulje vrijeme nepokretni (ne možete hodati), primjerice ako ste vezani za invalidska kolica, dugotrajno sjedite ili ležite dok se oporavljate od operacije ili bolesti. Na dugim putovanjima se trebate ustajati i hodati ili redovito razgibavati noge i stopala. To je zato što dugotrajno sjedenje u istom položaju može oslabiti cirkulaciju krvi i povećati rizik od stvaranja

- krvnih ugrušaka. Morate li dulje vrijeme mirovati ili planirate ići na operaciju, važno je da sa svojim liječnikom porazgovarate o tome kako možete umanjiti rizik od krvnih ugrušaka.
- ako niste u menopauzi. CONBRIZA je ispitivana samo u žena koje su ušle u menopauzu te se stoga ne preporučuje u žena prije menopauze.
  - ako ste u prošlosti imali povišene razine triglicerida (vrsta masnoće u tijelu)
  - ako imate tegoba s jetrom ili teških tegoba s bubrezima.
  - ako tijekom liječenja lijekom CONBRIZA imate bilo kakvo krvarenje iz rodnice, morate porazgovarati s liječnikom.
  - ako imate rak dojke, jer nema dovoljno iskustva s primjenom ovog lijeka u žena koje boluju od te bolesti.

Ovo su neki od razloga zbog kojih ovaj lijek možda neće biti prikladan za Vas. Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Drugi lijekovi i CONBRIZA**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Lijek CONBRIZA smiju koristiti samo žene u postmenopauzi. Ne smiju ga uzimati trudnice niti žene koje još uvijek mogu zatrudnjati. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako dojite jer nije poznato izlučuje li se on u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite pospanost, morate izbjegavati vožnju i rukovanje strojevima.

Tijekom liječenja ovim lijekom možete imati tegoba s vidom, primjerice zamagljen vid. Ako se to dogodi, morate izbjegavati vožnju i rukovanje strojevima dok Vam liječnik ne kaže da to možete činiti.

### **CONBRIZA sadrži laktozu i natrij**

Ovaj lijek sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati lijek CONBRIZA**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Morate uzimati ovaj lijek sve dok Vam to preporučuje liječnik. Kako bi ovaj lijek mogao liječiti osteoporozu, morate ga uzimati svakodnevno.

- Preporučena doza je jedna tableta na dan, kroz usta. Uzimanje više od jedne tablete na dan nije učinkovitije, a može donijeti dodatne rizike.
- Tabletu možete uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.
- Uz ovaj lijek mora se uzimati dovoljna količina kalcija i vitamina D. Porazgovarajte sa svojim liječnikom o tome unosite li prehranom dovoljno kalcija i vitamina D ili trebate uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D. Uzimate li nadomjeske kalcija i vitamina D, možete ih uzimati istodobno kada i lijek.

### **Ako uzmete više lijeka CONBRIZA nego što ste trebali**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, ako zabunom uzmete više lijeka CONBRIZA nego što ste trebali.

## **Ako ste zaboravili uzeti lijek CONBRIZA**

Ako zaboravite uzeti tabletu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu ovog lijeka, preskočite propuštenu dozu i uzmite samo sljedeću dozu po rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

## **Ako prestanete uzimati lijek CONBRIZA**

Odlučite li prestati uzimati ovaj lijek prije nego što ste dovršili propisani ciklus liječenja, najprije o tome morate razgovarati s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ili prestankom primjene ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ozbiljne nuspojave - prestanite uzimati lijek CONBRIZA i odmah se javite liječniku.**

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Ako se pojave znakovi krvnog ugruška u nogama ili plućima, poput bolnog oticanja i crvenila nogu, iznenadne boli u prsima ili otežanog disanja.
- Ako se pojave znakovi krvnog ugruška u oku (mrežnična vena) poput smetnje vida na jednom oku ili oštećenje vida ili zamagljen vid ili gubitak vida na jednom oku.
- Ako se pojavi bilo koja tegoba navedena u dijelu "**Nemojte uzimati lijek CONBRIZA**".

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Ako imate druge događaje koje zahvaćaju oko i/ili vid (iskrenje ili bljeskanje svjetla, sužavanje vidnog polja, i oticanje oka ili očnog kapka)

## **Ostale nuspojave**

U nekih su se bolesnica tijekom liječenja lijekom CONBRIZA javile sljedeće nuspojave:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- grčevi u mišićima (uključujući grčeve u nogama)
- valunzi
- oticanje šaka, stopala i nogu (periferni edem)

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- alergijska reakcija (uključujući preosjetljivost i urtikariju)
- osip, svrbež
- suha usta
- povišene vrijednosti triglicerida (masnoća koje se nalaze u krvi)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- omamljenost

**Nije poznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- palpitacije (osjećaj lupanja srca)
- suho oko, bol u oku, smanjena oštrina vida, oštećenje vida, blefarospazam (abnormalno, nevoljno žmirkanje ili grč očnih kapaka).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek CONBRIZA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza "Rok valjanosti ili EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što CONBRIZA sadrži**

- Djelatna tvar je bazedoksifen. Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg bazedoksifena u obliku bazedoksifenacetata.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob (kukuruzni), natrijev škroboglikolat, natrijev laurilsulfat, bezvodni, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, askorbatna kiselina, hipromeloza, titanijev dioksid (E171) i makrogol 400 (vidjeti dio 2 "CONBRIZA sadrži laktozu i natrij").

### **Kako CONBRIZA izgleda i sadržaj pakiranja**

CONBRIZA je dostupna u obliku bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete u obliku kapsule, s oznakom "WY20". Dužina tablete je približno 1,5 cm. Tablete su pakirane u PVC/Aclar blistere, a dostupne veličine pakiranja su 7, 28, 30, 84 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja**

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

#### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

**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  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Latvijā**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.