

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CONBRIZA 20 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg bazedoxifennek megfelelő bazedoxifen-acetát filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

142,8 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy törtfehér színű, kapszula formájú filmtabletta, az egyik oldalán „WY20” dombornyomással. A tabletták megközelítőleg 1,5 cm hosszúságú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CONBRIZA a postmenopausalis osteoporosis kezelésére javallott olyan nők esetében, akiknél a csonttörés kockázata fokozott. A vertebrális törések előfordulási gyakoriságának jelentős csökkenése bizonyított; a hatásosság a csípőtörések esetében még nem megállapított.

Egy adott menopausában lévő nőbeteg esetén a CONBRIZA, illetve más kezelések (ideértve az ösztrogéneket is) közötti választáskor figyelembe kell venni a postmenopausalis tüneteket, a méh- és emlőszövetekre gyakorolt hatást, valamint a szív- és érrendszeri kockázatokat és előnyöket (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A CONBRIZA javasolt dózisa napi 1 tabletták, a nap bármely szakában, étellel vagy a nélkül (lásd 5.2 pont).

A 20 mg-nál nagyobb dózisok nem javasoltak, mert a hatás fokozódása nem bizonyítható, valamint a magasabb dózisok további kockázattal járhatnak (lásd 5.1 pont).

Az étrendet kalciummal és/vagy D-vitaminnal ki kell egészíteni, ha annak napi bevitele nem megfelelő.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

A bazedoxifent nem értékelték kielégítően súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél; ebben a betegpopulációban körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

A bazedoxifen biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták; alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Időskorú betegek

Életkor alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A bazedoxifennek gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy az anamnézisben szereplő vénás tromboembóliás esemény, ideértve a mélyvénás trombózist, a tüdőembóliát és a retinális vénatrombózist.

A CONBRIZA csak menopausában lévő nőknél javallott. A bazedoxifen fogamzóképes nőknél nem alkalmazható (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Tisztázatlan eredetű méhvérvzés.

Olyan betegek, akiknél endometrium carcinomára utaló panaszok vagy tünetek figyelhetők meg; a biztonságosságot ebben a betegcsoportban nem tanulmányozták kellőképpen.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A CONBRIZA alkalmazása nem javasolt azoknál a nőknél, akiknél fokozott a vénás tromboembóliás események kockázata. A CONBRIZA-kezelés mellett fokozott a vénás tromboembóliás események (VTE) kockázata. Klinikai vizsgálatokban a legmagasabb VTE arányt a kezelés első éve alatt figyelték meg, ennek a placebohoz viszonyított relatív kockázata 2,69 volt. Három év után a relatív kockázat 1,63 és az 5 éves vizsgálati időszak alatt a relatív kockázat 1,50, 7 év után a relatív kockázat 1,51 volt (lásd 4.8 és 5.1 pont). A klinikai vizsgálatokban előfordult VTE esetekkel összefüggő kockázati tényezők között szerepelt az előrehaladott kor, obezitás, immobilizáció, műtét, súlyos trauma vagy rosszindulatú daganat. A CONBRIZA-t a hosszú ideig tartó immobilizációt megelőzően vagy annak során (pl. műtétet követő felépülés, elhúzódó ágyhoz kötöttség) abba kell hagyni, és a kezelés csak akkor folytatható, ha a beteg ismét teljesen járóképes. A CONBRIZA-t szedő nők figyelmét továbbá fel kell hívni arra, hogy hosszú utazás során időközönként mozogjanak.

A bazedoxifent nem vizsgálták menopausa előtt álló nőknél. Menopausa előtt álló nőknél biztonságosságát nem állapították meg, és alkalmazása nem javasolt ebben a populációban.

Az endometrium proliferációját nem igazolták. A CONBRIZA-kezelés során előforduló méhvérzések nem várt eseménynek tekintendő, és teljes kivizsgálást igényel.

A bazedoxifent nem vizsgálták olyan nőknél, akiknél a trigliceridszint >300 mg/dl ($>3,4$ mmol/l). A kezelés következtében emelkedhet a trigliceridszint, ezért elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél hypertrigliceridaemia áll fenn (lásd 5.1 pont).

A CONBRIZA biztonságosságát emlőrákos betegeknél nem vizsgálták. Korai vagy előrehaladott emlőrák kezelésre használt szerekkel történő egyidejű alkalmazásról nem állnak rendelkezésre adatok. Ezért a bazedoxifen alkalmazása emlőrák kezelésére vagy megelőzésre nem javasolt.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a bazedoxifent nem vizsgálták kellőképpen; ebben a betegpopulációban óvatosan kell alkalmazni.

A kontrollokhoz képest a súlyosan beszűkült vesefunkció esetében a görbe alatti terület (AUC) átlagosan 4,3-szoros emelkedését figyelték meg. Ebben a betegpopulációban alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

A CONBRIZA laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy 30 napig tartó vizsgálatban a bazedoxifen növelte a hormonkötő globulinok koncentrációját, ideértve a kortikoszteroid-kötő globulint (CBG), a nemihormon-kötő globulint (SHBG) és a thyroxin-kötő globulint (TBG).

A bazedoxifen a bélrendszerben és a májban található uridin-difoszfát glükuronil transzferáz (UGT) enzimén keresztül metabolizálódik (lásd 5.2 pont). A bazedoxifen metabolizmusa fokozódhat olyan ismert UGT-induktorok egyidejű alkalmazásakor, mint például a rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin és fenitoin, ezáltal csökkenhet a bazedoxifen szisztémás koncentrációja.

A bazedoxifen a citokróm P450 (CYP) által alig, vagy egyáltalán nem metabolizálódik. A bazedoxifen nem aktiválja és nem gátolja a fő CYP izoenzimek aktivitását. *In vitro* adatok alapján feltételezhető, hogy a bazedoxifen a CYP-mediálta metabolizmus során nem lép interakcióba az együttesen alkalmazott gyógyszerekkel.

Nem volt jelentős farmakokinetikai interakció a bazedoxifen és a következő gyógyszerek között: ibuprofén, atorvasztatin, azithromycin vagy egy alumínium- és magnézium-hidroxidot tartalmazó antacidum. A bazedoxifen *in vitro* plazmafehérje kötődésének jellegzetességei alapján nem valószínű a warfarinnal, digoxinnal vagy diazepammal való kölcsönhatás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A CONBRIZA csak menopausában lévő nőknél alkalmazható. Alkalmazása fogamzóképes nőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a bazedoxifen tekintetében. A nyulakon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a lehetséges kockázat nem ismert.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bazedoxifen kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A CONBRIZA csak postmenopausában lévő nőknél javallott (lásd 4.3 pont) és szoptatás alatt nem szabad alkalmazni.

Termékenység

Patkányokon végzett kísérletek a termékenységre kifejtett nemkívánatos hatásokat mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a lehetséges kockázat nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CONBRIZA kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Klinikai vizsgálatokban mellékhatásként aluszékonyságot jelentettek, és a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetésre és gépek kezelésére gyakorolt lehetséges hatásra.

A betegek látással kapcsolatos tüneteket (mint pl. a látásélesség romlása vagy homályos látás) észlelhetnek. Ha ilyen tünet jelentkezik, a betegnek mindaddig kerülnie kell a vezetést vagy olyan gépek kezelését, melyek éles látást igénylenek, amíg a tünetek el nem múlnak, vagy ameddig az orvos azt nem mondja, hogy az biztonságosan megtehető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonságossági profil összefoglalása

A CONBRIZA biztonságosságát két multicentrumos, kettős-vak, randomizált, placebo- és aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték: 7492 értékelhető menopausában lévő nő vett részt egy 3 éves osteoporosis kezelési vizsgálatban (1886 nő részesült 20 mg bazedoxifen kezelésben; 1872 nő részesült 40 mg bazedoxifen kezelésben; 1849 nő részesült raloxifen kezelésben; 1885 nő kapott placebót). 1583 értékelhető menopausában lévő nő vett részt egy 2 éves osteoporosis prevenció vizsgálatban (321 nő részesült 10 mg bazedoxifen kezelésben; 322 nő - 20 mg bazedoxifen kezelésben; 319 nő - 40 mg bazedoxifen kezelésben; 311 nő részesült raloxifen kezelésben; 310 nő kapott placebót).

A klinikai vizsgálatok során előfordult mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és nem vezetett a kezelés megszakításához.

A kettős-vak, randomizált vizsgálatokban leggyakrabban előfordult gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások a hőhullámok és az izomgörcsök voltak (ideértve a lábikragörcsöt).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban felsorolt biztonságossági adatok klinikai vizsgálatokból és a forgalmazást követő spontán mellékhatásjelentésekből származnak.

A mellékhatások a következő gyakorisági kategóriák szerint kerültek csoportosításra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerek szerinti osztályozás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Aluszékonyság		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Retinalis vena thrombosis*	Látászavarok/ocularis események [#]
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Palpitációk
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok		Mélyvénás trombózis*, felszínes thrombophlebitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Tüdőembólia*	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Szájszárazság		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Csalánkiütés, kiütés, pruritus		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcs (ideértve a lábikragörcsöt)			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás oedema			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett vértrigliceridszint, emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint; emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint		

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Az osteoporosis kezelési vizsgálatban 7492 értékelhető beteg vett részt (átlag életkor = 66 év), és a bazedoxifennel kezelt nőknél megnövekedett a vénás tromboembólia (mélyvénás trombózis, tüdőembólia és retinális vénatrombózis) kockázata. A 3 éves vizsgálati időszak alatt az 1000 nő-évre számított arány 2,86 volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban és 1,76 a placebo-csoportban, és az 5 éves vizsgálati időszak alatt 2,34 volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban és 1,56 a placebo-csoportban. Az 1000 nő-évre számított arány a 7 éves vizsgálati periódus alatt 2,06 volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban és 1,36 a placebo-csoportban. A VTE aránya az első évben volt a legmagasabb, 2,69 relatív kockázattal. Három év után a relatív kockázat 1,63 és az 5 éves vizsgálati időszak alatt a relatív kockázat 1,50, 7 év után a relatív kockázat 1,51 volt (lásd 5.1 pont). Egyéb vénás tromboembóliás események szintén előfordulhatnak.

#A forgalomba hozatalt követően a retinális vénatrombózistól eltérő, látással kapcsolatos eseményeket jelentettek. Ezek között a jelentések között a látásélesség csökkenése, homályos látás, photopsia, a látótér defektusa, látásromlás, száraz szem, szemhéjoedema, blepharospasmus, szemfájdalom és szemduzzanat szerepeltek. Ezeknek az eseményeknek a háttere nem ismert. Ha látással kapcsolatos tünetek jelentkeznek, a betegeknek javasolni kell, hogy kérjenek orvosi segítséget.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén nincsen speciális antidótuma, tüneti kezelés alkalmazandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai, szelektív ösztrogén-receptor modulátorok; ATC kód: G03XC02.

Hatásmechanizmus

A bazedoxifen a szelektív ösztrogén-receptor modulátor (SERM) típusú vegyületek osztályába tartozik. A bazedoxifen ösztrogén-receptor agonistaként és/vagy antagonistaként is viselkedik, a sejt és a szövet típusától, valamint a cél-génektől függően. A bazedoxifen csökkenti a csont lebontását, és visszaállítja a csont-turnover biokémiai markereit a menopausa előtti értékekre. Ezek a csont-remodelingre gyakorolt hatások a csontsűrűség (BMD) növekedéséhez vezetnek, amely pedig a törések kockázatának csökkenéséhez járul hozzá. A bazedoxifen elsődlegesen ösztrogén-receptor antagonistá szerepet tölt be a méh és az emlők szöveteiben.

Klinikai hatásosság

A bazedoxifen hatásosságát két, multicentrumos, kettős-vak, randomizált, placebo- és aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálatban bizonyították: egy 3 éves osteoporosis kezelési vizsgálatban, valamint egy 2 éves osteoporosis prevenció vizsgálatban.

Osteoporosis kezelési vizsgálat

Az osteoporosis kezelési vizsgálatban 7492 menopausában lévő nő (átlag életkor 66 év; 50 évestől 85 évesig terjedő életkor; a menopausa óta eltelt átlag idő 19,5 év) részesült bazedoxifen- (20 vagy

40 mg naponta), raloxifen- (60 mg naponta) vagy placebo-kezelésben 3 éven át (3 éves alapvizsgálat) az új vertebrális törések előfordulásának felméréséhez. A 3 éves alapvizsgálatot kétszer, 2 kétéves kettős-vak, placebo kontrollos időszakkal hosszabbították meg, ami összesen legfeljebb 7 éves kezelési időtartamot eredményezett (7 éves vizsgálat). Összesen 3146 vizsgálati alany folytatta az első 2 éves kiterjesztést (bazedoxifen 20 mg: n = 1047, bazedoxifen 40/20 mg: n = 1041, placebo: n = 1,058). A bazedoxifen dózisát 40 mg-ról körülbelül 4 év után 20 mg-ra csökkentették. A raloxifen-csoport az első 2 éves kiterjesztés alatt abbahagyta a kezelést. Összesen 1732 vizsgálati alany folytatta a második 2 éves kiterjesztést (bazedoxifen 20 mg: n = 560, bazedoxifen 40/20 mg: n = 582, placebo: n = 590). Minden betegnek napi 1200 mg elemi kalciumot és 400 NE D-vitamint kellett kapnia.

Ebben a vizsgálatban jobbra fehérbőrű vizsgálati személyek (87,3%) vettek részt, akik vagy osteoporózisban szenvedtek és a vizsgálat megkezdésekor nem volt vertebrális törésük (-2,5 és -4,0 közötti BMD T-score az ágyéki gerincnél [LS] vagy a combnyaknál [FN]), vagy osteoporosisban szenvedtek és volt legalább egy enyhe vertebrális törésük a vizsgálat megkezdésekor. A vizsgálat megkezdésekor az átlag T-score az LS esetében -2,4, az FN esetében pedig -1,7 volt.

A placebóval összehasonlítva jelentősen csökkent az új vertebrális törések előfordulási gyakorisága 3 éven át tartó 20 mg bazedoxifen (42%), 40 mg bazedoxifen (37%) és 60 mg raloxifen (42%) kezelést követően. A vertebrális törések előfordulási gyakorisága a bazedoxifen és a raloxifen kezelési csoportban hasonló módon csökkent. A kezelés hatásossága a prevalens és nem prevalens vertebrális töréses betegek között hasonló volt (1. táblázat).

1. táblázat: A bazedoxifen vertebrális törések kockázatára gyakorolt hatása 3 éven át tartó kezelést követően

	Betegek száma		Abszolút kockázat csökkenés	Relatív kockázat csökkenés (95% CI)
	Bazedoxifen 20 mg	Placebo		
Betegek teljes száma	n = 1724	n = 1741		
Az új vertebrális töréses betegek száma (%) ^a	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^b (11%, 62%)
A vizsgálat megkezdésekor töréssel nem rendelkező betegek	n = 757	n = 760		
Az 1 vagy annál több új vertebrális töréssel rendelkező betegek száma (%) ^a	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^c
A vizsgálat megkezdésekor 1 vagy annál több csonttöréssel rendelkező betegek	n = 967	n = 981		
Az 1 vagy annál több új vertebrális töréssel rendelkező betegek száma (%) ^a	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^d (6%, 68%)

^a Kaplan-Meier-féle arány becslés

^b p-érték = 0,015

^c p-érték = 0,22

^d p-érték = 0,035

Öt éven át tartó kezelés után az új csigolyatörések incidenciája a placebóhoz képest (6,82%) a 20 mg bazedoxifen-csoportban alacsonyabb (4,49%) maradt, 36%-os relatív kockázatsökkenéssel (p = 0,014).

Hét éves kezelés után az új csigolyatörések incidenciája a 20 mg bazedoxifen-csoportban alacsonyabb (7,64%) maradt a placebohoz képest (9,90%), 30%-os relatív kockázatcsökkenéssel ($p = 0,022$).

Az osteoporosisal kapcsolatos, nem-vertebrális csonttörések előfordulási gyakorisága hasonló volt a 20 mg bazedoxifen (5,68%), a 60 mg raloxifen (5,87%), és a placebo (6,26%) csoportban. Egy post-hoc analízis során a vizsgálat megkezdése előtti csonttörések kockázatát a tíz éves periódus alatt előforduló csonttörések valószínűsége alapján határozták meg. Egy súlyos osteoporosisos csonttörés átlagos tízéves valószínűsége a teljes vizsgálati populációban 11% volt. A bazedoxifennel kezelt betegeknél a csonttörések előfordulási gyakorisága a kiindulási csonttörési kockázattal volt összefüggésben: minél magasabb a csonttörés kockázata, annál nagyobb a bazedoxifen-kezelés előnye. Azoknál a betegeknél, akiknél a tízéves csonttörési valószínűség 16% vagy annál magasabb, a bazedoxifen-kezelés az összes klinikai csonttörés kockázatának jelentős csökkenésével járt.

Egy post-hoc analízis során a bazedoxifennel kezelt betegeknél a nem-vertebrális csonttörések relatív kockázata a csonttörési valószínűség emelkedésével csökkent. Azon betegek körében, akiknél a csonttörési valószínűség 20% vagy annál magasabb ($n = 618$), a nem-vertebrális csonttörések kockázata a bazedoxifennel kezelt betegeknél 55%-kal csökkent (95% CI: 18-76) a placebóval kezelt betegekhez képest.

Az LS BMD növekedése a 6. hónapban a 20 mg bazedoxifen és a 60 mg raloxifen esetében a placebohoz képest jelentős volt (1,02%, illetve 1,29%), és ez a 3 év során mindvégig fennmaradt (1,32%, illetve 2,08%). A bazedoxifen más csontok BMD-értékére gyakorolt hatása hasonló volt. A BMD-érték placebohoz viszonyított emelkedése a bazedoxifen-kezelés 5 éves időtartama alatt minden mérési hely esetén statisztikailag szignifikáns maradt. Hét éves bazedoxifen-kezelés után a BMD növekedése a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns maradt a combnyakban, trochanterben és a teljes csípőben. A lumbális gerincszakaszon a BMD növekedése a kiindulási értékhez viszonyítva a 20 mg bazedoxifen-csoportban a 7. évben nem volt statisztikailag nagyobb, mint a placebo-csoportban.

A vizsgálat megszakítására túlzott csontvesztés vagy új vertebrális törés előfordulása esetén volt szükség. Az ilyen típusú megszakítások statisztikailag szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a placebo csoportban (4,0%), mint a 20 mg bazedoxifen (2,8%) vagy a 60 mg raloxifen (2,1%) csoportban.

Osteoporosis prevenció vizsgálat

A prevenció vizsgálatban (1583 beteg; átlag életkor 58 év; a menopausa óta eltelt átlag idő 11 év) a bazedoxifen (napi 10, 20, vagy 40 mg), a raloxifen (napi 60 mg) és a placebo BMD-re gyakorolt hatását hasonlították össze. Minden beteg naponta részesült kalciumpótlásban; a legtöbben napi 600 mg kalciumot (pl. Caltrate™) kaptak, de volt, aki akár napi 1200 mg kalciumot is kapott. Ebben a vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akiknél az LS vagy az FN BMD T-score-értéke nem volt alacsonyabb, mint -2,5. A medián T-score -0,6 és -1,4 között volt, a vizsgált csontoktól függően.

A BMD a 20 mg bazedoxifen és a 60 mg raloxifen kezelésben részesülő betegeknél változatlan maradt, míg a placebóval kezelt betegek esetében a BMD jelentősen csökkent. Az LS BMD emelkedése a 20 mg bazedoxifen és a 60 mg raloxifene esetében placebóval összehasonlítva a 6. hónapban vált jelentőssé (1,14%, illetve 1,26%), amely a 2 év során mindvégig fennmaradt (1,41%, illetve 1,49%). A bazedoxifen BMD-re gyakorolt hatása a csontozat más területein hasonló volt.

Klinikai biztonságosság

Csont hisztomorfometria és csont-turnover értékelés

A 7492 menopausában lévő nő (átlag életkor = 66 év) részvételével végzett osteoporosis kezelési vizsgálatban fluorokrómi jelölést követően 121 csontbiopsziát végeztek a spina iliácából a bazedoxifen-, a raloxifen- és a placebo-csoportban (20 mg bazedoxifen = 28; 40 mg bazedoxifen = 29, 60 mg raloxifen = 32, placebo = 32) körülbelül 2 vagy 3 éves kezelést követően. Az összes kezelési csoportból származó csontbiopszia hisztológiai értékelése során minden kezelt beteg esetében normál lamelláris csontképződés volt kimutatható. Osteomalacia, peritrabecularis vagy csontvelő-fibrosis,

sejt-toxicitás vagy fonatos csont nem volt észlelhető egyik kezelési csoport egyik csontbiopsziás anyagában sem. A hisztomorfometriai értékelés normál mineralizációt mutatott, melyet a normál osteoid vastagság jelenléte, a normál mineralizáció kezdete és az ásványianyag lerakódási sebesség bizonyított.

Az osteoporosis kezelési vizsgálatban a 20 mg bazedoxifen és a 60 mg raloxifen kezelés a csontlebontás szérumbelvonás markereinek (C-telopeptid) és a csontképződés szérumbelvonás markereinek (osteocalcin) jelentős csökkenését eredményezte a placebóval összehasonlítva, amely a csont-turnover lassulását jelzi. A C-telopeptid és az osteocalcin esetében a vizsgálat megkezdéséhez képest 25%-nál nagyobb csökkenés (medián érték) volt megfigyelhető a bazedoxifen-kezelés során. Hasonló csökkenést figyeltek meg a csont-turnover sebességében az osteoporosis prevenciós vizsgálatban.

A lipid metabolizmusra és a cardiovascularis rendszerre gyakorolt hatások

Az osteoporosis kezelési vizsgálatban 3 éves kezelést követően a 20 mg bazedoxifen és a 60 mg raloxifen esetében a szérumbelvonás összkoleszterin és az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin jelentős csökkenése, valamint a magas sűrűségű lipoprotein (HDL) koleszterin jelentős emelkedése volt megfigyelhető a placebóval összehasonlítva. A 20 mg bazedoxifen alkalmazása során az összkoleszterin, az LDL koleszterin és a HDL koleszterin százalékos medián változása a vizsgálat megkezdéséhez képest sorrendben -3,75%; -5,36%, illetve 5,10% volt, amely hasonló a 60 mg raloxifen kezelés során megfigyelt eredményekhez. A trigliceridekre gyakorolt hatás a 20 mg bazedoxifen és a 60 mg raloxifen csoportokban hasonló volt, mint a placebo csoportban. Ezen változások klinikai jelentősége még nem ismert. A lipid profil a 7 éves kezelés alatt megtartott volt. A kezelések lipidekre gyakorolt hatása az osteoporosis prevenciós vizsgálatban hasonló volt. Ezeknek a változásoknak a klinikai jelentősége nem bizonyított.

A 7492 vizsgálati alany (átlag életkor = 66 év) részvételével végzett osteoporosis kezelési vizsgálatban a bazedoxifennel kezelt nőknél fokozott volt a VTE kockázata (mélyvénás trombózis, tüdőembólia és retinális vénatrombózis) (lásd 4.8 pont). Az 1000 nő-évre számított legmagasabb VTE arányt a követés első éve alatt figyelték meg: 4,64 volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban és 1,73 a placebo-csoportban (relatív kockázat: 2,69). Az 1000 nő-évre számított arány a 3. évben 2,86 volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban és 1,76 a placebo-csoportban (relatív kockázat: 1,63). Az 1000 nő-évre számított arány az 5. évben 2,34 volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban és 1,56 a placebo-csoportban (relatív kockázat: 1,50). 7 év után az 1000 nő-évre számított arány 2,06 volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban és 1,36 a placebo-csoportban (relatív kockázat: 1,51).

Cerebrovascularis hatások

A 3 éves alapvizsgálatban az ischaemiás stroke 1000 nő-évre számított aránya hasonló volt a 20 mg bazedoxifen- (1,98) és a placebo-csoportban (2,2) és magasabb volt a 40 mg bazedoxifen-csoportban (2,72). Transziens ischaemiás attack (TIA) 1000 nő-évre számított aránya hasonló volt a 20 mg bazedoxifen- (1,1) és a placebo-csoportban (0,88) és magasabb volt a 40 mg bazedoxifen-csoportban (1,59).

Öt éves kezelés után az ischaemiás stroke 1000 nő-évre számított aránya hasonló volt a 20 mg bazedoxifen- (1,87) és a placebo-csoportban (2,02). A TIA 1000 nő-évre számított aránya a placebóhoz képest (0,62) magasabb volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban (0,94).

Hét éves kezelés után az ischaemiás stroke 1000 nő-évre számított aránya ugyanolyan volt a 20 mg bazedoxifen- (1,78) és a placebo-csoportban (1,78). A TIA 1000 nő-évre számított aránya magasabb volt a 20 mg bazedoxifen-csoportban (0,96) a placebóhoz képest (0,55).

Az uterusra gyakorolt hatások

Az osteoporosis kezelési vizsgálatban a transzvaginális ultrahangvizsgálat (TVU) a méhnyálkahártya vastagságának minimális változását mutatta a placebo (-0,08 mm, n = 131), a 20 mg bazedoxifen (-0,07 mm, n = 129) és a 60 mg raloxifen (0,16 mm, n = 110) kezelési csoportban 2 év elteltével. Három év alatt nem fordult elő endometriális rák és 1 esetben fordult elő (0,1%) endometrium hyperplasia a 20 mg bazedoxifennel kezelt betegek között. 1 esetben (0,1%) alakult ki endometriális rák, 1 esetben (0,1%) szarkóma és 1 esetben (0,1%) endometrium hyperplasia a 60 mg raloxifennel

kezelt betegek között. 3 esetben (0,2%) alakult ki méhnyálkahártya daganat, és 1 esetben (0,1%) méhnyálkahártya hyperplasia a placebóval kezelt betegek között. Méhnyálkahártya polipot a 20 mg bazedoxifen kezelési csoportban 10 betegnél, a 60 mg raloxifen kezelési csoportban 17 betegnél, a placebo kezelési csoportban pedig 11 betegnél diagnosztizáltak a 36 hónap alatt.

Öt éves kezelés után a 20 mg bazedoxifen-csoportban az endometrium vastagsága nem változott, hasonló maradt a placebo-csoportéhoz; a 20 mg bazedoxifen-csoportban endometrium-rák nem fordult elő a placebo-csoportban jelentett 6 esettel szemben ($p < 0,05$).

Hét éves kezelés után a 20 mg bazedoxifen-csoportban az endometrium vastagsága nem változott, hasonló maradt a placebo-csoportéhoz; a 20 mg bazedoxifen-csoportban endometrium-rák nem fordult elő a placebo-csoportban jelentett 7 esettel szemben ($p < 0,008$).

Az osteoporosis prevenciós vizsgálatban a TVU a méhnyálkahártya vastagságának minimális változását mutatta a vizsgálat megkezdéséhez képest a placebo (-0,24 mm, $n = 154$), a 20 mg bazedoxifen (-0,06 mm, $n = 158$), és a 60 mg raloxifen (0,01 mm, $n = 154$) kezelési csoportban 2 év elteltét követően. Hyperplasiát vagy rosszindulatú endometriális daganatot a bazedoxifennel és a raloxifennel kezelt betegeknél nem mutattak ki.

Az emlőkre gyakorolt hatások

Az osteoporosis kezelési vizsgálatban az emlőkkel kapcsolatos nemkívánatos események előfordulási gyakorisága a 3 év alatt hasonló volt a bazedoxifen csoportban, mint a placebo csoportban. Emlőrák 4591 követési személy-évre számolva 5 esetben alakult ki a 20 mg bazedoxifen csoportban (1,09/1000), 4526 utánkövetési személy-évre számolva 7 esetben a 60 mg raloxifen csoportban (1,55/1000), és 4604 utánkövetési személy-évre számolva 8 esetben a placebo csoportban (1,74/1000). Öt éves kezelés után a 20 mg bazedoxifen-csoportban 9 esetben (1,40/1000 nő-év) és a placebo-csoportban 10 esetben jelentettek emlőrákot (1,56/1000 nő-év). Hét éves kezelés után a 20 mg bazedoxifen-csoportban 13 esetben (1,78/1000 nő-év) és a placebo-csoportban 11 esetben jelentettek emlőrákot (1,50/1000 nő-év).

Az osteoporosis prevenciós vizsgálatban az emlőkkel kapcsolatos mellékhatások (emlőérzékenység, fájdalom, emlőrák, jóindulatú emlődaganat) előfordulása a 20 mg bazedoxifen és a 60 mg raloxifen csoportban hasonló volt, mint a placebo csoportban.

Az emlődenzitás vizsgálatban, az osteoporosis kezelési vizsgálat egyik alvizsgálatában, mind a 4 kezelési csoportból 444 osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőnél (átlagos életkor = 59 év) értékelték a mammográfiás emlődenzitásban a 24. hónapban bekövetkező változásokat. A mammográfiás emlődenzitásban bekövetkező átlagos változás a 20 mg bazedoxifen-csoportban a kiinduláshoz képest szignifikánsan csökkent (-1,45 százalékpont, $p < 0,05$), míg a placebo-csoportban nem figyeltek meg változást (-0,15 százalékpont).

Pajzsmirigy és ovarium malignitásokra gyakorolt hatások

Hét éves kezelés után az osteoporosis kezelési vizsgálatban 7492 menopausában lévő nőbeteg (átlagos életkor 66 év) közül a bazedoxifennel (20 mg) kezelt 1886 vizsgálati alanyból 5 esetben (0,69/1000 nő-év), a placebóval kezelt 1885 vizsgálati alanyból pedig 1 esetben (0,14/1000 nő-év) jelentettek pajzsmirigy-rákot. A legfeljebb öt éves kezelés során a 40 mg kezelési csoportban nem jelentettek pajzsmirigy-rákot.

Hét éves kezelés után az osteoporosis kezelési vizsgálatban 7492 menopausában lévő nőbeteg (átlagos életkor 66 év) közül a bazedoxifennel (20 mg) kezelt 1886 vizsgálati alanyból 5 esetben (0,69/1000 nő-év), a placebóval kezelt 1885 vizsgálati alanyból pedig 0 esetben jelentettek ovarium-rákot. A legfeljebb öt éves kezelés során a 40 mg kezelési csoportban 1 ovarium-rák esetet jelentettek.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A 2. táblázat a bazedoxifen átlagos farmakokinetikai paramétereinek összefoglalását tartalmazza többszöri dózist követően olyan egészséges, menopausában lévő, ambuláns nőknél, akiknél a menopausa természetes módon következett be, illetve akik kétoldali petefészkek eltávolításán estek át.

2. táblázat A bazedoxifen farmakokinetikai paramétere, átlag $\pm$ SD (n = 23)

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

Felszívódás

A bazedoxifen gyorsan szívódik fel, a $t_{\max}$ értéke körülbelül 2 óra, és a plazma koncentrációja lineáris növekedést mutat az egyszeri, 0,5 mg-120 mg dózistartományban, valamint a többszöri, napi 1 mg-tól-80 mg-ig terjedő dózisok esetében. A bazedoxifen abszolút biohasznosulása körülbelül 6%.

Hús (20) mg bazedoxifen egyszeri dózisban, magas zsírtartalmú étellel együtt történő alkalmazásakor a $C_{\max}$ 28%-kal, az AUC pedig 22%-kal nőtt. Egy további vizsgálat, amelyben a standardizált közepes zsírtartalmú ételeknek bazedoxifen farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotban, a $C_{\max}$ 42%-os, és az AUC 35%-os emelkedését mutatta, amikor a betegek a 20 mg bazedoxifent étellel együtt alkalmazták. Mivel ezek a változások nem tekintendők klinikailag relevánsnak, a bazedoxifen az étkezések figyelembevétele nélkül alkalmazható.

Eloszlás

A bazedoxifen 3 mg-os dózisének intravénás alkalmazását követően az eloszlási térfogata $14,7 \pm 3,9$ l/kg. A bazedoxifen *in vitro* erősen kötődik (98%-99%) a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A bazedoxifen anyagcseréjét menopausában lévő nőknél izotóppal jelölt 20 mg bazedoxifen orális alkalmazását követően határozták meg. A bazedoxifen nőknél nagymértékben metabolizálódik. A glukuronidáció a legfőbb anyagcsereút. A citokróm P450 által mediált metabolizmus kismértékű vagy teljesen hiányzik. A fő keringő anyagcseretermék a bazedoxifen-5-glukuronid. Ennek a glukuronidnak körülbelül 10-szer magasabb a koncentrációja, mint a plazmában lévő változatlan hatóanyagnak.

Elimináció

A bazedoxifen körülbelül 30 óra felezési idővel ürül ki. A dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentráció a napi egyszeri alkalmazásnál a második hétre alakul ki. A bazedoxifen látszólagos orális clearance értéke 4-5 l/h/kg. Az izotóppal jelölt bazedoxifen kiválasztódásának legfőbb útja a széklet, és a dózis kevesebb, mint 1%-a választódik ki a vizeletben.

Speciális populációk

Májkárosodás

A 20 mg bazedoxifen egyszeri dózisének diszpozícióját hasonlították össze májkárosodásban szenvedő [Child-Pugh A (n = 6), B (n = 6), és C (n = 6) stádium], és normális májfunkciójú (n = 18) betegeknek. A májkárosodásban szenvedő betegeknek az AUC átlagosan 4,3-szeres emelkedése volt megfigyelhető a kontrollokhoz képest. A biztonságosságot és hatásosságot májelégtelenségben szenvedő betegekben nem vizsgálták tovább. Az alkalmazás ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Közepes fokú vesekárosodásban ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre ($n = 5$). Ezek a betegek egyszeri 20 mg-os bazedoxifen kezelésben részesültek. A vizeletben elhanyagolható mennyiségű bazedoxifen ürült ki. A csökkent vesefunkció kevés vagy semmilyen hatást nem gyakorolt a bazedoxifen farmakokinetikájára, dózismódosítás nem szükséges.

Időskorú betegek

A 20 mg bazedoxifen egyszeri dózisát értékelték egy 26 egészséges, menopausában lévő nő részvételével végzett vizsgálatban. az 51-64 éves korú nőkkel ($n = 8$) összehasonlítva a 65-74 éves korú nőknél ($n = 8$) az AUC átlagosan 1,5-szeres emelkedése, míg a 75 évnél idősebb nőknél ($n = 8$) az AUC 2,3-szeres emelkedése volt megfigyelhető. Ez a növekedés feltehetőleg a májfunkciók korral történő változásával függ össze. Életkor alapján dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekek

Gyermekgyógyászati populációban nem végeztek a bazedoxifen farmakokinetikájára vonatkozó vizsgálatokat.

Rassz

Etnikai csoportok esetén farmakokinetikai különbségeket nem figyeltek meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nyulakon végzett vizsgálatokban abortusz, valamint a magzati szív (kamrai szeptum defektus) és a csontvázrendszeri (késleltetett csontosodás, torz vagy rosszul illeszkedő csontok, elsődlegesen a gerinc és a koponya esetében) anomáliák gyakrabban jelentkeztek az anyára nézve toxikus $\geq 0,5 \text{ mg/kg/nap}$ dózissal (a humán expozíció 1,5-szerese). A patkányok $\geq 1 \text{ mg/kg/nap}$ anyára nézve toxikus dózissal (a humán expozíció 3-szorosa) történő kezelése az élő magzatok számának és/vagy a magzatok testsúlyának csökkenését eredményezte. Magzati fejlődési rendellenességet nem észleltek.

A nőtény patkányok napi 0,3-30 mg/kg dózissal (a humán expozíció 0,03-8-szorosa) bazedoxifent kaptak a kezelésben nem részesülő hímekkel történő párást megelőzően és annak időtartama alatt. Az összes bazedoxifennel kezelt nőtény állatban a készítmény hátrányosan befolyásolta az ivarzási ciklust és a fertilitást.

A bazedoxifen-kezelés csontra, méhre, és emlőmirigyekre gyakorolt hatását vizsgálták petefészek eltávolításon átesett patkányokon (0,15-1,5 mg/kg/nap) és nem humán főemlősökön [*Cynomolgus macaques*] (0,2-25,0 mg/kg/nap). A patkányoknál a körülbelül 1 éves bazedoxifen-kezelés részben megakadályozta a petefészek eltávolítás számos csontvázrendszeri paraméterre gyakorolt hatását (csont ásványianyag-tartalom, csontsűrűség és csontszerkezet). Ezen felül, a kezelésben nem részesült állatokhoz képest csökkent a méh nedves tömege, és a hisztológiai vizsgálatok a kezelésben nem részesülő kontrollokhoz képest kevés vagy semennyi különbséget nem mutattak. Majmoknál a 18 hónapos bazedoxifen-kezelés a BMD méréssel meghatározott kortikális és szivacsos csonttömeg részleges megőrzését eredményezte. A csonttömeg részleges megőrzését a petefészek eltávolítás által kiváltott fokozott csont-turnover csökkentésével érték el, amelyet csont-turnover biomarkerek valamint a kérgi és szivacsos csontállományban mért hisztomorfometriai indexek alapján értékelték. Fontos, hogy a bazedoxifen alkalmazása egyik fajnál sem volt káros hatással a csontminőségre. A rágszálóknál kapott eredményekhez hasonlóan a bazedoxifen-kezelés a nem humán emlősöknél a méh és az emlőmirigyek sorvadását eredményezte, a kezelésben nem részesülő állatokhoz képest más hisztológiai differenciálódás nélkül.

A normál ciklusú rágcsálókon és cynomolgus majmokon végzett ismételt dózisú vizsgálatokban megfigyelhető volt a petefészek folliculusok növekedésének ovuláció nélküli feltűnő stimulálása, amely részben vérzéses petefészek ciszták kialakulásához, valamint feltűnően megemelkedett ösztadiolszinthez vezetett. A bazedoxifennek ilyen farmakológiai hatása várható a menopausa előtt álló nőknél is, de ez a menopausában lévő nők esetében klinikailag irrelevánsnak tekinthető.

Egy transzgénikus egereken végzett 6 hónapos karcinogenitás vizsgálatban gyakoribbá vált a jóindulatú granulosa-sejtes petefészek-tumorerőfordulási gyakorisága azoknál a nőstény egereknél, amelyek 150 vagy 500 mg/kg/nap bazedoxifen-kezelésben részesültek. Ezen csoportokban a bazedoxifen szisztémás expozíció (AUC) 35-ször és 69-szer akkora volt, mint a 14 napon keresztül napi 20 mg kezelésben részesülő menopausában lévő nőknél.

Nőstény patkányokon végzett 2 éves karcinogenitás vizsgálatban megfigyeltek jóindulatú granulosa-sejtes petefészek-tumorerőfordulását, amikor a táplálékhoz hozzáadott bazedoxifen tartalma 0,03 és 0,1%-os volt. Ezekben a csoportokban a bazedoxifen szisztémás expozíció (AUC) 2,6-szorosa és 6,6-szorosa volt annak, mint amit a 14 napon keresztül napi 20 mg kezelésben részesülő menopausában lévő nőknél figyeltek meg.

A jóindulatú granulosa-sejtes petefészek-tumorerőfordulása bazedoxifennel kezelt nőstény egereknél és patkányoknál jellemző a SERM-típusú vegyületek osztályára. Ez a hatás összefügg a rágcsálókkal jellemző farmakológiával, ha azok a reprodukív életszakaszuk során részesülnek kezelésben, amikor a petefészek működőképes és reagál a hormonstimulációra.

Több elvégzett vizsgálat során a bazedoxifen nem volt genotoxikus vagy mutagén, ideértve egy *in vitro* bakteriális reverz génmutációs tesztet, egy *in vitro* L5178Y egér limfomasejtek emlős sejt timidin kináz (TK±) lokusz korai mutációs tesztet, egy kínai hörcsög petefészek (CHO) sejteken végzett *in vitro* kromoszóma-aberráció vizsgálatot, és egy *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatot.

A bazedoxifen corticomedullaris nephrocalcinosiszt és fokozott spontán krónikus progresszív nefropátiát (CPN) okozott hím patkányokban. A vizelet paraméterei kórosan megváltoztak. Hosszútávú vizsgálatokban vesetumorerőfordulást (adenómákat és karcinómákat) észleltek minden vizsgált dózisonál, feltehetőleg ennek a krónikus vesekárosodásnak a következményeként. Egy 2-éves karcinogenitás vizsgálatban a bazedoxifen, 0, 0,003%, 0,01%, 0,03%, vagy 0,1%-os dózisban orálisan alkalmazva a patkányok táplálékában, testfelszín (mg/m²) alapján számolva a 20 mg-os klinikai dózishoz képest, hímek esetében körülbelül 0,6-23-szoros, nőstények esetében pedig 0,9-31-szeres expozícióját eredményezte. Mivel a krónikus progresszív nefropátia és a corticomedullaris nephrocalcinosis feltehetőleg patkány-specifikus nefropátiák, ezek az eredmények humán szempontból feltételezhetően nem relevánsak.

Egy idősödő, petefészek eltávolításon átesett cynomolgus majmokon végzett 18 hónapos bazedoxifen csoportokra gyakorolt hatásossági vizsgálatban a majmoknak 0, 0,2, 0,5, 1, 5, vagy 25 mg/kg/nap orális dózisban adtak bazedoxifent. Ez testfelszín (mg/m²) alapján számolva, a 20 mg-os klinikai dózis körülbelül 0,2-24-szeres expozícióját eredményezte. Ebben a vizsgálatban vesesejtes karcinómákat észleltek. Ezek a tumorerőfordulások spontán vesesejtes karcinómáknak tekintendők, amelyek ismertén előfordulnak nem humán főemlősökben, és humán szempontból feltehetőleg nem relevánsak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Hidegenduzzadó kukoricakeményítő

Karboximetil-keményítő-nátrium

Nátrium-lauril-szulfát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát
Aszkorbinsav

Filmbevonat
Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 28, 30, 84 és 90 filmtablettát tartalmazó PVC/Aclar buborékfólia csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 17.

Forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR-ok)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési Terv (RMP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZON LÉVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

CONBRIZA 20 mg filmtabletta
bazedoxifen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg bazedoxifennek megfelelő bazedoxifen-acetát filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
84 db filmtabletta
90 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CONBRIZA

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

CONBRIZA 20 mg filmtabletta
bazedoxifen

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

CONBRIZA 20 mg filmtabletta bazedoxifen

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CONBRIZA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CONBRIZA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CONBRIZA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CONBRIZA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CONBRIZA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CONBRIZA hatóanyagként bazedoxifent tartalmaz, amely a nem hormonális gyógyszerek szelektív ösztrogén-receptor modulátorok (SERM) nevű csoportjába tartozó gyógyszer. A CONBRIZA a csonttritkulás kezelésére használatos gyógyszer olyan nők esetében, akik túl vannak a változókoron, amikor már nagyobb náluk a csonttörés kockázata. A gyógyszer ezeknél a nőknél lassítja vagy megállítja a csonttritkulást. Ezt a gyógyszert az osteoporózis megelőzésére férfiaknál nem szabad alkalmazni.

2. Tudnivalók a CONBRIZA szedése előtt

Ne szedje a CONBRIZA-t

- ha allergiás a bazedoxifenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha vérrögök vannak vagy voltak az ereiben (pl. a lábában, a tüdejében vagy a szemében).
- ha Ön terhes, vagy még teherbe eshet. A gyógyszer terhesség alatt történő szedése káros hatással lehet a meg nem született gyermekre.
- ha ismeretlen okból hüvelyi vérzés alakul ki Önnél. Az ilyen esetet orvosának ki kell vizsgálnia.
- ha aktív méhrákja van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CONBRIZA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- mivel növelheti a vérrög kialakulásának kockázatát. Bár nagyon ritkán, de ezek a vérrögök súlyos egészségügyi problémákhoz, rokkantsághoz vagy halálhoz is vezethetnek. Kérdezze meg orvosától, hogy fennáll-e Önnél a vérrög kialakulásának fokozott veszélye.
- ha Ön bizonyos ideig nem tud mozogni, például toléshékhez kötött, hosszú ideig ül, vagy egymütétet vagy betegséget követően a lábadozási időt ágyban kell töltenie. Hosszú utazás során rendszeres időközönként sétáljon vagy tornáztassa meg a lábait és lábfejét. Erre azért van

szükség, mert a hosszú ideig változatlan testtartásban való ülés akadályozhatja a megfelelő vérkeringést, amely növelheti a vérrögök kialakulásának veszélyét. Ha hosszú ideig nem mozoghat, vagy műtétre van előjegyezve, fontos, hogy megbeszélje orvosával, hogy milyen módon tudja a vérrögök kialakulásának kockázatát csökkenteni.

- ha Ön változókori előtt áll. A CONBRIZA-t csak a változókori után lévő nőknél vizsgálták, ezért nem javasolt.
- ha Önnél korábban emelkedett triglicerid szinteket mértek (ez a vérsírok egyik fajtája).
- ha Önnek máj- vagy súlyos vesebetegsége van.
- ha Önnél a CONBRIZA szedése alatt hüvelyi vérzés lép fel, forduljon orvosához.
- ha emlődagánya van, mivel az ebben a betegségben szenvedő nőknél ennek a gyógyszernek az alkalmazásával kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat.

A fenti okok miatt előfordulhat, hogy ez a gyógyszer az Ön számára nem megfelelő. Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, forduljon orvosához, mielőtt megkezdi a gyógyszer szedését.

Egyéb gyógyszerek és a CONBRIZA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A CONBRIZA kizárólag változókori után lévő nőknél alkalmazható. A gyógyszert nem szedhetik terhes nők, illetve azok, akik teherbe eshetnek. Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat, mivel nem ismeretes, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha Ön a gyógyszer bevétele után álmosnak érzi magát, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

Ennek a gyógyszernek a szedése során a látásával kapcsolatos problémákat vehet észre (mint pl. homályos látás). Ha ez előfordulna, kerülje a gépjárművezetést vagy gépek kezelését mindaddig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy az biztonságos.

A CONBRIZA laktózt és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (egyfajta cukor). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CONBRIZA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A gyógyszert addig kell szednie, amíg orvosa javasolja. A csontritkulás kezeléséhez ezt a gyógyszert naponta kell szedni.

- A készítmény ajánlott adagja naponta egy tabletta szájon át alkalmazva. Naponta 1-nél több tabletta bevétele nem növeli a hatásosságot és fokozott kockázatot hordozhat.
- A tabletta a nap bármely szakában bevehető, étellel vagy a nélkül.
- Ezt a gyógyszert megfelelő mennyiségű kalciummal és D-vitaminnal együtt kell szedni. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy megfelelő kalcium és D vitamin jut-e a szervezetébe az étkezések során, vagy szüksége van-e kalcium és D-vitamin pótlásra. Amennyiben szed kalcium és/vagy D-vitamin étrendkiegészítőket, azokat a gyógyszerrel együtt vegye be.

Ha az előírtnál több CONBRIZA-t vett be

Értesítse orvosát vagy gyógyszerészét, ha véletlenül több CONBRIZA-t vett be, mint amennyit kellett volna.

Ha elfelejtette bevenni a CONBRIZA-t

Ha elfelejtette bevenni a tablettát, vegye azt be, amint eszébe jut. Azonban, ha már majdnem itt az ideje, hogy bevegye a gyógyszer következő adagját, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot, és csak a következő esedékes adagot vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a CONBRIZA szedését

Ha úgy dönt, hogy a gyógyszer szedését abbahagyja, mielőtt a kezelési időszak véget érne, először beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – azonnal hagyja abba a CONBRIZA szedését

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Ha a lábában vagy a tüdejében lévő vérrögre utaló tünetek jelentkeznek, mint pl. a lábak fájdalmas duzzanata és pirossága, hirtelen jelentkező mellkasi fájdalom vagy légzési nehézség;
- Ha a szemében lévő vérrögre utaló tünetek jelentkeznek (a retina vénáiban), mint például egyoldali látászavar és látásromlás, vagy homályos látás és a látás elvesztése az egyik szemében;
- Ha a „**Ne szedje a CONBRIZA-t**” pontban felsoroltak közül bármely probléma jelentkezik Önnél.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Ha a szemét és/vagy látását érintő egyéb eseményt tapasztal (szikrák, villanások látása, a látótér beszűkülése és a szem vagy szemhéj duzzanata)

Egyéb mellékhatások

Néhány beteg az alábbi mellékhatásokat tapasztalta a CONBRIZA szedése során:

Nagyon gyakori (10 beteg közül egynél több beteget érinthet):

- Izomgörcsök (ideértve a lábgörcsöket)
- Hőhullámok
- A kéz, a lábfej és a láb duzzanata (perifériás ödéma)

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Allergiás reakciók (ideértve a túlérzékenységet és a csalánkiütést)
- Kiütés, viszketés
- Szájszárazság

- A vér triglicerid (ez a vérzsírok egyik fajtája) szintjének emelkedése
- Májenzimek szintjeinek emelkedése
- Álmoság

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Palpitációk (szívdobogásérzés)
- Száraz szem, szemfájdalom, a látásélesség csökkenése, látásromlás, blefarospasmus (a szemhéjak kóros, akaratlan pislogása vagy görcse)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CONBRIZA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CONBRIZA

- A készítmény hatóanyaga a bazedoxifen. 20 mg bazedoxifennek megfelelő mennyiségű bazedoxifen acetátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, hidegenduzzadó kukoricakeményítő, karboximetil-keményítő-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, aszkorbinsav, hipromellóz, titán-dioxid (E171) és a makrogol 400 (lásd a 2. pontban „A CONBRIZA laktózt tartalmaz” részt).

Milyen a CONBRIZA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér vagy törtfehér színű, kapszula formájú filmtabletta, az egyik oldalán „WY20” dombornyomással. A tabletták megközelítőleg 1,5 cm hosszúságú. PVC/Aclar buborécsomagolásban, 7, 28, 30, 84 és 90 tablettát tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó: Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Little Connell Newbridge, County Kildare, Írország

A gyógyszerhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.