

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CONBRIZA 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur bazedoxífenasetat sem jafngildir 20 mg af bazedoxífeni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 142,8 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, hylkislaga, filmuhúðuð tafla með „WY20“ þrykkt á aðra hliðina. Taflan er u.þ.b. 1,5 cm löng.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CONBRIZA er ætlað til meðferðar við beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum. Sýnt hefur verið fram á marktækt fækkun samfallinna hryggjarliða en verkun gegn mjaðmarbrotum hefur ekki verið staðfest.

Þegar tekin er ákvörðun um val á CONBRIZA eða annarri meðferð, þ.m.t. estrógenum, fyrir hverja einstaka konu, eftir tíðahvörf, ber að hafa tíðahvarfacinkenni í huga ásamt áhrifum á vefi í legi og brjóstum sem og ávinning og áhættu með tilliti til hjarta- og æðakerfis (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af CONBRIZA er ein tafla á dag, hvenær sem er sólarhringsins, með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Ekki er ráðlagt að taka hærri skammta en 20 mg þar sem ekki er sýnilega aukin verkun og hærri skammtar geta tengst aukinni áhættu (sjá kafla 5.1).

Gefa skal kalsíum og/eða D-vítamín samhliða meðferðinni ef dagleg inntaka í fæðu er ófullnægjandi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um notkun bazedoxífen hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og því skal gæta varúðar við notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun bazedoxífens hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og því er ekki mælt með notkun þess hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun bazedoxífens á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Viðvarandi segarek eða fyrri saga um segarek, þ.á m. sega í djúplægum bláæðum, lungnasegarek og sega í sjónhimnubláæð.

CONBRIZA er aðeins ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf. Konur á barneignaraldri mega ekki nota bazedoxífen (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Óútskýrð blæðing frá legi.

Sjúklingar sem hafa merki eða einkenni um krabbamein í legslímhúð; fullnægjandi rannsóknir hafa ekki farið fram hjá þessum sjúklingahópi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki er mælt með notkun CONBRIZA fyrir konur sem eru í aukinni hættu á bláæðasegareki. Conbriza tengist aukinni hættu á bláæðasegareki. Í klínískum rannsóknum var tíðni bláæðasegareks hæst á fyrsta ári meðferðar, með hlutfallslega áhættu 2,69 borið saman við lyfleysu. Eftir 3 ár var hlutfallsleg áhætta 1,63 og eftir 5 ára rannsóknartímabil var hlutfallsleg áhætta 1,50; eftir 7 ár var hlutfallsleg áhætta 1,51 (sjá kafla 4.8 og 5.1). Áhættuþættir í klínískum rannsóknum sem tengdust bláæðasegareki voru meðal annars: Hækkandi aldur, offita, hreyfingarleysi, skurðaðgerðir, meiri háttar áverkar og illkynja sjúkdómar. Hætta skal CONBRIZA meðferð ef um langvarandi hreyfingarleysi er að ræða (t.d. meðan sjúklingur er að ná sér eftir skurðaðgerð eða er rúmliggjandi í langan tíma) og aðeins skal hefja meðferð aftur þegar sjúklingurinn hefur náð fullri fótaferð. Auk þess skal ráðleggja konum sem taka CONBRIZA að standa upp til að hreyfa sig reglulega á löngum ferðalögum.

Bazedoxífen hefur ekki verið rannsakað hjá konum fyrir tíðahvörf. Öryggi notkunar þess hjá konum fyrir tíðahvörf hefur ekki verið staðfest og ekki er mælt með notkun þess hjá þeim.

Ekkert bendir til ofvaxtar legslímhúðar. Ekki skal búast við blæðingum frá legi meðan á CONBRIZA meðferð stendur og skal rannsaka þær vel eigi þær sér stað.

Bazedoxífen hefur ekki verið rannsakað hjá konum sem hafa þríglýseríðgildi > 300 mg/dl ($> 3,4$ mmól/lítra). Lyfið getur aukið þríglýseríðgildi í sermi og því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með þekkta hækkun þríglýseríða í blóði (sjá kafla 5.1).

Öryggi notkunar CONBRIZA hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein hefur ekki verið rannsakað. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samhliða notkun á lyfjum sem notuð eru til meðferðar við brjóstakrabbameini á byrjunarstigi eða langt gengnu brjóstakrabbameini. Því er ekki mælt með notkun bazedoxífens við meðferð eða sem fyrirbyggjandi við brjóstakrabbameini.

Fyrirliggjandi upplýsingar um notkun bazedoxífen hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru ófullnægjandi og því skal gæta varúðar hjá þessum hópi.

Hjá sjúklingum með skerta lifrarárksemi var 4,3 föld aukning á svæðinu undir þéttiferlinum (AUC) [að meðaltali] samanborið við viðmiðunarahóp. Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá þessum hópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjálparefni með þekkta verkun

CONBRIZA inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í 30 daga rannsókn jók bazedoxífen þéttni hormónabindiglóbúlína, þ.á m. barkstera-bindiglóbúlíns (CBG), kynhormónabindiglóbúlíns (SHBG) og týroxín-bindiglóbúlíns (TBG).

Bazedoxífen umbrotnar með úridínífosfat glúkúrónosýltransferasa (UGT) enzámi í meltingarvegi og lifur (sjá kafla 5.2). Umbrot bazedoxífens getur aukist við samtímis notkun efna sem virkja UGT, eins og rifampicín, fenóbarbital, karbamazepín og fenýtóín, sem mögulega dregur úr altækri (systemic) þéttni bazedoxífens.

Umbrot bazedoxífens fyrir tilstilli sýtókróms P450, (CYP)-miðluð umbrot, eru lítil sem engin. Bazedoxífen hvorki virkjar né hamlar virkni helstu CYP ísóensíma. *In vitro* niðurstöður benda til þess að ólíklegt sé að bazedoxífen hafi milliverkanir m.t.t. CYP-miðlaðs umbrots við önnur lyf sem gefin eru samhliða.

Engar marktækar lyfjahvarfamilliverkanir voru á milli bazedoxífens og eftirtalinna lyfja: Íbúprófen, atorvastatín, azitromýcín, eða sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesium hýdroxíð. Miðað við *in vitro* bazedoxífen plasmapróteinbindandi eiginleika, eru milliverkanir við warfarín, dígoxín og díazepam ólíklegar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

CONBRIZA er aðeins ætlað til notkunar fyrir konur eftir tíðahvörf. Ekki má nota CONBRIZA fyrir konur á barneignaraldri (sjá kafla 4.3). Ekki ligga fyrir neinar upplýsingar um notkun bazedoxífens á meðgöngu. Rannsóknir á kaninum hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort bazedoxífen skiljist út í brjóstamjólk. CONBRIZA er eingöngu ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf (sjá kafla 4.3). Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota CONBRIZA.

Frjósemi

Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CONBRIZA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Svefnhöfði kom fram sem aukaverkun í klínískum rannsóknum og skal láta sjúklinga vita um möguleg áhrif á akstur og notkun véla.

Sjúklingar geta fundið fyrir sjóneinkennum, svo sem truflunum á sjónskerpu eða þokasýn. Ef slík einkenni koma fram ættu sjúklingar að forðast að aka eða stjórna vélum sem krefjast nákvæms sjónskyns þar til einkenni eru horfin eða læknir telur það öruggt.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi CONBRIZA hefur verið metið í tveimur fjölsetra, tvíblindum, slembuðum, 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu og virku lyfi. Annars vegar í þriggja ára rannsókn á meðferð gegn beinþynningu hjá 7.492 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og unnt var að meta (1.886 konur fengu 20 mg af bazedoxífeni; 1.872 konur fengu 40 mg af bazedoxífeni; 1.849 konur fengu raloxífen; 1.885 konur fengu lyfleysu) og hins vegar í tveggja ára rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu hjá 1.583 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og unnt var að meta (321 kona fékk 10 mg af bazedoxífeni; 322 konur fengu 20 mg af bazedoxífeni; 319 konur fengu 40 mg af bazedoxífen; 311 konur fengu raloxífen og 310 konur fengu lyfleysu).

Meirihluti þeirra aukaverkana sem komu fram í klínísku rannsóknunum voru vægar eða í meðallagi miklar og urðu ekki til þess að meðferð væri hætt.

Algengustu aukaverkanirnar sem tengdust lyfinu í tvíblindum slembuðum rannsóknum voru hitakóf og vöðvakippir (þ.m.t. sinadráttur í fótleggjum).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisupplýsingar í eftirfarandi töflu er fengnar úr báðum klínísku rannsóknunum og reynslu eftir að lyfið kom á markað.

Aukaverkanirnar eru flokkaðar skv. eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffæri	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		
Taugakerfi		Svefnhöfði		
Augu			Segamyndun í sjónhimnubláæð*	Sjónkvillar/ augnkvillar [#]
Hjarta				Sláttarónot

Flokkun eftir líffæri	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Æðar	Hitakóf		Segamyndun í djúplægum bláæðum*, Segabláæðabólga í grunnum bláæðum	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnablóðrek*	
Meltingarfæri		Munnþurrkur		
Húð og undirhúð		Ofsakláði, útbrot, kláði		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakippir (þ.á m. sinadráttur í fótleggjum)			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur á útlimum			
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun þrigglýseríða í blóði, hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa		

Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

*Í rannsókninni á meðferð við beinþynningu hjá 7.492 einstaklingum sem unnt var að meta (meðalaldur var 66 ár), var aukin hætta á bláæðasegareki (sega í djúplægum bláæðum, lungnablóðreki og sega í sjónhimnubláæð). Tíðni á hver 1.000 æviár kvenna á 3 ára rannsóknartímabilinu var 2,86 hjá hópnum sem fékk 20 mg af bazedoxífeni og 1,76 hjá hópnum sem fékk lyfleysu og á 5 ára rannsóknartímabilinu 2,34 hjá hópnum sem fékk 20 mg af bazedoxífeni og 1,56 hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tíðni á hver 1.000 æviár kvenna á 7 ára rannsóknartímabilinu var 2,06 hjá hópnum sem fékk 20 mg af bazedoxífeni og 1,36 hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tíðni bláæðasegareks var mest á fyrsta árinu með hlutfallslega áhættu 2,69. Eftir 3 ár var hlutfallsleg áhætta 1,63 og eftir 5 ára rannsóknartímabil var hlutfallsleg áhætta 1,50. Eftir 7 ára rannsóknartímabil var hlutfallsleg áhætta 1,51 (sjá kafla 5.1). Bláæðasegarek gat einnig átt sér stað annars staðar í líkamanum.

#Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um augnkvilla aðra en sega í sjónhimnubláæð. Meðal þeirra hafa verið skert sjónskerpa, þokusýn, blossasýn, sjónsviðsskerðing, sjónskerðing,

augnþurrkur, bjúgur á augnlokum, hvarmakrampi, augnverkur og augnbólga. Undirliggjandi orsök þessara kvilla er ekki þekkt. Sjúklingum er ráðlagt að leita læknishjálpar ef einkenni koma fram í augum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert sértækt mót efni er til við ofskömmtnun og veita skal meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, lyf með sértæk mótandi áhrif á estrógenviðtaka, ATC flokkur: G03XC02.

Verkunarháttur

Bazedoxífen tilheyrir flokki lyfja sem nefnast sértæk estrógenviðtakatemprandi lyf (Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)). Bazedoxífen hefur verkun bæði sem örvi og/eða hemill á estrógenviðtaka, en það fer eftir frumugerð, vefjagerð og því hvaða gen markmiðið er að hafa áhrif á. Bazedoxífen dregur úr endurupptöku beins og veldur lækun á lífefnafræðilegum mæligildum umsetningar beina þannig að þau verði innan þeirra marka sem þau eru fyrir tíðahvörf. Þessi áhrif á ummyndun beina leiða til aukinnar steinefnabéttni beina (bone mineral density (BMD)), sem á sinn þátt í því að draga úr hættu á beinbrotum. Í vefjum í legi og brjóstum hefur bazedoxífen fyrst og fremst verkun sem estrógenviðtakahemill.

Klínísk verkun

Verkun bazedoxífens var staðfest í tveimur fjölsetra, tvíblindum, slembuðum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu og virku lyfi: 3-ára rannsókn á meðferð gegn beinþynningu og 2-ára rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu.

Rannsókn á meðferð gegn beinþynningu

Í rannsókninni á meðferð gegn beinþynningu fengu 7.492 konur sem komnar voru yfir tíðahvörf (meðalaldur var 66 ár, á bilinu 50 til 85 ár og meðaltími frá tíðahvörfum var 19,5 ár) bazedoxífen (20 eða 40 mg á sólarhring), raloxífen (60 mg á sólarhring), eða lyfleysu til þess að meta tíðni nýrra brota á hryggjarliðum á 3 ára tímabili (3-ára kjarnarannsókn). Þriggja ára kjarnarannsóknin var framlengd tvisvar, þ.e. bætt var við tveimur 2 ára tvíblindum framlengingum með samanburði við lyfleysu, svo að heildarlengd rannsóknarinnar varð allt að 7 ár (7-ára rannsókn). Heildarfjöldi þátttakenda sem héldu áfram í fyrri 2 ára framlengingunni var 3.146 (bazedoxífen 20 mg; n=1.047), bazedoxífen 40/20 mg; n=1.041, lyfleysa; n=1.058). Bazedoxífen 40 mg skammtur var minnkaður í 20 mg skammt eftir u.þ.b. 4 ár. Hætt var með raloxífenhópinum í fyrri 2-ára framlengingunni. Alls héldu 1.732 þátttakendur áfram í seinni 2 ára framlengingunni (bazedoxífen 20 mg: n=560, bazedoxífen 40/20 mg: n=582, og lyfleysa: n=590). Allar konurnar fengu 1.200 mg af kalsíum og 400 a.e. af D-vítamíni daglega.

Í rannsókninni voru aðallega hvítar konur (87,3%) sem annað hvort höfðu beinþynningu án samfalls á hryggjarlið við upphaf rannsóknarinnar (BMD T-gildi í lendhrygg [lumbar spine (LS)] eða lærleggshálsi [femoral neck (FN)] á milli -2.5 og -4.0) eða höfðu beinþynningu og höfðu a.m.k eitt

vægt samfall á hryggjarlið við upphaf rannsóknarinnar. T-gildi í upphafi voru að meðaltali -2.4 fyrir lendhrygg og -1.7 fyrir lærleggsháls.

Marktæk lækun varð á tíðni nýrra brota á hryggjarliðum eftir 3 ára meðferð með 20 mg af bazedoxífeni (42%), 40 mg af bazedoxífeni (37%) og 60 mg af raloxífeni (42%) samanborið við lyfleysu. Lækun á tíðni samfallinna hryggjarliða var svipuð hjá hópnum sem fékk meðferð með bazedoxífeni og þeim sem fékk meðferð með raloxífeni. Árangur meðferðarinnar var svipaður hjá þeim sem höfðu fengið samfall á hryggjarlið við upphaf meðferðarinnar og hinum (Tafla 1).

Tafla 1: Áhrif bazedoxífens á hættu á brotum á hryggjarliðum eftir 3 ára meðferð

	Fjöldi einstaklinga		Heildar- minnkun áhættu	Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI)
	Bazedoxífen 20 mg	Lyfleysa		
Heildarfjöldi einstaklinga	n=1.724	n=1.741		
Fjöldi (%) ^a einstaklinga með nýtt brot á hryggjarlið	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^b (11%, 62%)
Einstaklingar án brots í upphafi rannsóknarinnar	n=757	n=760		
Fjöldi (%) ^a einstaklinga með ≥ 1 nýtt brot á hryggjarlið	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^c
Einstaklingar með ≥ 1 brot á hryggjarlið	n=967	n=981		
Fjöldi (%) ^a einstaklinga með ≥ 1 nýtt brot á hryggjarlið	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^d (6%, 68%)

^a skv. Kaplan-Meier mati

^b p-gildi =0,015

^c p- gildi =0,22

^d p- gildi =0,035

Eftir 5 ára meðferð var tíðni nýrra brota á hryggjarlið lægri í bazedoxífen 20 mg hópnum (4,49%) borið saman við lyfleysu (6,82%) með hlutfallslega áhættuminnkun um 36% (p=0,014).

Eftir 7 ára meðferð var tíðni nýrra brota á hryggjarlið ennþá lægri í bazedoxífen 20 mg hópnum (7,64%) borið saman við lyfleysu (9,90%) með hlutfallslega áhættuminnkun um 30% (p=0,022).

Tíðni brota vegna beinþynningar annars staðar en á hryggjarliðum var svipuð hjá hópnum sem fengu 20 mg af bazedoxífeni (5,68%), 60 mg af raloxífeni (5,87%) og lyfleysu (6,26%). Eftir það voru 10 ára líkur á broti ákvarðaðar, sem mælikvarði fyrir grunnáhættu á broti. Að meðaltali voru 10 ára líkur á meiri háttar broti vegna beinþynningar 11% fyrir rannsóknarhópinn í heild. Hjá einstaklingum sem fengu bazedoxífenmeðferð voru tengsl milli tíðni brota og hættu á brotum við upphaf meðferðarinnar: Því meiri sem hættan var, þeim mun meira gagn var af bazedoxífen meðferð. Hjá einstaklingum sem höfðu 16% eða hærri 10 ára líkur á broti, minnkaði hætta á öllum klínískum brotum marktækt við bazedoxífenmeðferð.

Samkvæmt greiningu sem síðan var gerð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bazedoxífeni, minnkaði hlutfallsleg hætta á öðrum brotum en hryggjarliðabrotum eftir því sem líkur á brotum urðu meiri. Hjá sjúklingum með 20% eða hærri líkur á brotum (fjöldi=618), hafði hættan á öðrum brotum en hryggjarliðabrotum minnkað um 55% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bazedoxífeni (95% CI: 18-76) samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu.

Aukningin á beinþéttni í lendhrygg í samanburði við lyfleysu á 20 mg af bazedoxífeni og 60 mg af raloxífeni var marktæk eftir 6 mánuði (1,02% og 1,29% í hvoru tilviki fyrir sig) og hélst í 3 ár (1,32% og 2,08% í hvoru tilviki fyrir sig). Áhrif bazedoxífens á beinþéttni annars staðar voru svipuð.

Aukningin í beinþéttni var tölfræðilega marktæk, borið saman við lyfleysu, í öllum beinum yfir allt 5 ára tímabilið sem bazedoxífen var gefið. Eftir 7 ára meðferð með bazedoxífeni var aukning í beinþéttni miðað við lyfleysu ennþá tölfræðilega marktæk fyrir lærleggsháls, lærleggshnútu (femoral trochanter) og heildarmjóðm. Aukning á beinþéttni í lendhrygg á 7 árum frá upphafi rannsóknar hjá hópnum sem fékk 20 mg af bazedoxífeni var ekki tölfræðilega meiri en hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Þegar um var að ræða verulegt beintap eða brot á hryggjarlið átti sér stað varð viðkomandi að hætta þátttöku í rannsókninni. Tíðni þessa var tölfræðilega marktæk hærri hjá lyfleysuhópnum (4%) en hjá hópnum sem fengu 20 mg af bazedoxífeni (2,8%) eða 60 mg af raloxífeni (2,1%).

Rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu

Í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð (1.583 einstaklingar; meðalaldur 58 ár, meðalfjöldi ára frá tíðahvörfum 11 ár) var gerður samanburður á verkun bazedoxífens (10, 20 eða 40 mg á sólarhring), raloxífens (60 mg á sólarhring) og lyfleysu. Allar konurnar fengu að auki kalsíum daglega, flestar fengu 600 mg af kalsíum á sólarhring (t.d. Caltrate™), en sumar fengu allt að 1.200 mg á sólarhring. Rannsóknin tók til einstaklinga sem höfðu BMD T-gildi sem ekki voru lægri en -2,5. Miðgildi T-gildis var á bilinu -0,6 til -1,4 en það fór eftir því í hvaða beinum mælingin var gerð.

Steinefnaþéttni beina hélst óbreytt hjá einstaklingum sem fengu 20 mg af bazedoxífeni eða 60 mg af raloxífeni, en marktæk minnkun varð á steinefnaþéttni sjúklinga sem fengu lyfleysu. Marktæk aukning hafði orðið á steinefnaþéttni í lendhrygg eftir 6 mánuði, samanborið við lyfleysu, 1,14% hjá þeim sem fengu 20 mg af bazedoxífeni og 1,26% hjá þeim sem fengu 60 mg af raloxífeni og var aukningin enn til staðar eftir 2 ár (1,41% og 1,49% fyrir hvort lyf fyrir sig). Áhrif bazedoxífens á steinefnaþéttni í beinum annars staðar í líkamanum var svipuð.

Klínískt öryggi

Mat á vefjafræðilegri uppbyggingu beina og umsetningu beina

Í rannsókninni á meðferð gegn beinþynningu hjá 7.492 konum eftir tíðahvörf (meðalaldur = 66 ár), voru tekin 121 vefjasýni úr mjaðmarkambi eftir gjöf flúórkrómmerkingar, hjá einstaklingum í bazedoxífen-, raloxífen- og lyfleysuhópnum (bazedoxífen 20 mg = 28, bazedoxífen 40 mg = 29, raloxífen 60 mg = 32 og lyfleysa = 32) eftir u.þ.b. 2 eða 3 ára meðferð. Vefjafræðilegt mat á vefjasýnum úr beinum hjá öllum meðferðarhópnum sýndi myndun eðlilegs lagskipts beins hjá öllum einstaklingum sem fengu meðferð. Engin merki voru um beinmeyru (osteomalacia), bandvefsmyndun umhverfis bjálkabein eða beinmerg, eiturverkanir á frumur eða ofin (woven) bein í neinum vefjasýnum úr beinum í neinum af meðferðarhópnum.

Vefjafræðilegt mat á uppbyggingu beins sýndi eðlilega steinefnaútfellingu í beinum, sem var greinilegt af eðlilegri þykkt lífræns hluta beinsins (osteoid), eðlilegs tíma að steinefnaútfellingu og hraða steinefnaútfellingar.

Rannsóknin á meðferð gegn beinþynningu, 20 mg af bazedoxífeni og 60 mg af raloxífeni, leiddi til marktækrar lækkunar í sermi á mæligildum fyrir endurupptöku beina (C-telópeptíðs) og beinmyndunar (osteocalcíns), í samanburði við lyfleysu, en það sýnir minnkun á umsetningu beina. Miðgildi hlutfallslegrar lækkunar C-telópeptíðgilda og osteocalcínigilda frá upphafsgildum var yfir 25% hjá þeim sem fengu bazedoxífen meðferð. Í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu dró álíka mikið úr hraða umsetningar beina.

Áhrif á efnaskipti fitu og hjarta- og æðakerfi

Í rannsókninni á meðferð gegn beinþynningu kom fram að eftir 3 ára meðferð varð marktæk lækkun á heildarkólesteróli og LDL-kólesteróli og marktæk hækkun á HDL-kólesteróli bæði af 20 mg af bazedoxífeni og 60 mg af raloxífeni, samanborið við lyfleysu. Miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildum var -3,75% fyrir heildarkólesteról, -5,36% fyrir LDL-kólesteról og 5,10% fyrir HDL-kólesteról á meðferð með 20 mg af bazedoxífeni, en það var svipað og fyrir 60 mg af raloxífeni. Áhrif á þríglyseríð í hópnum sem fengu 20 mg af bazedoxífeni eða 60 mg af raloxífeni voru svipuð og af lyfleysu. Fitubúskapur hélst yfir allt 7 ára meðferðartímabilið. Klínískt mikilvægi þessara breytinga er óljóst. Verkun meðferðarinnar á efnaskipti fitu voru svipuð í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu. Klínísk mikilvægi þessara breytinga hefur ekki verið

staðfest.

Í beinþynningarrannsókninni hjá 7.492 einstaklingum (meðalaldur = 66 ár), voru konurnar sem fengu bazedoxífen meðferð í aukinni hættu á bláæðasegareki (sega í djúplægum bláæðum, lungnablóðreki, sega í sjónhimmubláæð) (sjá kafla 4.8). Hæsta tíðni bláæðasegareks á hver 1.000 kvenár af eftirfylgni var á fyrsta árinu. 4,64 í bazedoxífen 20 mg hópnum og 1,73 í lyfleysuhópnum (hlutfallsleg áhætta 2,69). Tíðni á hver 1.000 kvenár eftir 3 ár var 2,86 í bazedoxífen 20 mg hópnum og 1,76 í lyfleysuhópnum (hlutfallsleg áhætta 1,63). Tíðni á hver 1.000 kvenár eftir 5 ár var 2,34 í bazedoxífen 20 mg hópnum og 1,56 í lyfleysuhópnum (hlutfallsleg áhætta 1,50). Eftir 7 ár var tíðni á hver 1.000 æviár kvenna 2,06 hjá hópnum sem fékk 20 mg af bazedoxífeni og 1,36 hjá hópnum sem fékk lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 1,51).

Áhrif á æðar í heila

Í 3-ára kjarnarannsókninni var tíðnin á hver 1.000 kvenár af blóðþurrðarslagi svipuð milli 20 mg bazedoxífens hópsins (1,98) og lyfleysu hópsins (2,2) og hærri í 40 mg bazedoxífen hópnum (2,72). Tíðnin á hver 1.000 kvenár af tímabundinni blóðþurrð í heila var svipuð milli 20 mg bazedoxífen hópsins (1,1) og lyfleysu hópsins (0,88) og hærri í 40 mg bazedoxífen hópnum (1,59).

Eftir 5 ára meðferð var tíðnin á hver 1.000 kvenár af blóðþurrðarslagi svipuð á milli hópanna sem fengu 20 mg af bazedoxífeni (1,87) og lyfleysu (2,02). Tíðnin á hver 1.000 kvenár á tímabundinni blóðþurrð í heila var hærri í hópnum sem fékk 20 mg bazedoxífen (0,94) borið saman við lyfleysu (0,62).

Eftir 7 ára meðferð var tíðni blóðþurrðarslags á hver 1.000 æviár kvenna sú sama fyrir hópana sem fengu 20 mg af bazedoxífeni (1,78) og lyfleysu (1,78). Tíðni tímabundinnar blóðþurrðar í heila á hver 1.000 æviár kvenna var hærri fyrir hópinn sem fékk 20 mg af bazedoxífeni (0,96) en hópinn sem fékk lyfleysu (0,55).

Áhrif á leg

Í rannsókninni á meðferð gegn beinþynningu sýndi ómun á legi, gerð um leggöng, örlitlar breytingar á þykkt legslímhúðar eftir 2 ár, hjá hópnum sem fengu lyfleysu (-0,08 mm, n=131), 20 mg af bazedoxífeni (-0,07 mm, n=129), og 60 mg af raloxífeni (0,16 mm, n=110). Eftir 3 ár voru engin tilfelli krabbameins í legslímhúð en 1 tilfelli (0,1%) ofvaxtar í legslímhúð hjá einstaklingunum sem fengu 20 mg af bazedoxífeni. Hjá einstaklingum sem fengu 60 mg af raloxífeni var 1 tilfelli (0,1%) krabbameins í legslímhúð, 1 tilfelli sarkmeins (0,1%) og 1 tilfelli (0,1%) ofvaxtar í legslímhúð. Í hópnum sem fékk lyfleysu voru 3 tilfelli (0,2%) krabbameins í legslímhúð og 1 tilfelli (0,1%) ofvaxtar í legslímhúð. Eftir 36 mánuði greindust separ í legslímhúð hjá 10 einstaklingum sem fengu 20 mg af bazedoxífeni, 17 einstaklingum sem fengu 60 mg af raloxífeni og 11 einstaklingum sem fengu lyfleysu.

Eftir 5 ára meðferð hafði þykkt legslímhúðar í 20 mg bazedoxífen hópnum ekki breyst og hélst svipuð og í lyfleysuhópnum; engin tilfelli voru af krabbameini í legslímhúð í 20 mg bazedoxífen hópnum borið saman við 6 tilfelli í lyfleysuhópnum ($p<0,05$).

Eftir 7 ára meðferð hafði þykkt legslímhúðar í 20 mg bazedoxífen hópnum ekki breyst og hélst svipuð og í lyfleysuhópnum; engin tilfelli krabbameins í legslímhúð greindust hjá hópnum sem fékk 20 mg bazedoxífen borið saman við 7 tilfelli í lyfleysuhópnum ($p<0,008$).

Í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu sýndi ómun á legi, gerð um leggöng, örlitlar breytingar á þykkt legslímhúðar hjá hópnum sem fengu lyfleysu (-0,24 mm, n=154), 20 mg af bazedoxífeni (-0,06 mm, n=158) og 60 mg af raloxífeni (0,01 mm, n=154) eftir 2 ár. Engin tilfelli ofvaxtar eða illkynja vaxtar greindust hjá einstaklingum sem fengu bazedoxífen eða raloxífen.

Áhrif á brjóst

Í rannsókninni á meðferð gegn beinþynningu, var tíðni aukaverkana á brjóst svipuð hjá hópnum sem fékk bazedoxífen og hópnum sem fékk lyfleysu, eftir 3 ár. Við eftirfylgni greindust 5 tilfelli af brjóstakrabbameini á hvert 4.591 einstaklingsár í hópnum sem fékk 20 mg af bazedoxífeni (1,09 á

hver 1.000), 7 tilfelli brjóstakrabbameins á hver 4.526 einstaklingsár í hópnum sem fékk 60 mg af raloxifeni (1,55 á hver 1.000), og 8 tilfelli brjóstakrabbameins á hver 4.604 einstaklingsár í hópnum sem fékk lyfleysu (1,74 á hver 1.000). Eftir 5 ára meðferð voru 9 tilfelli af brjóstakrabbameini í 20 mg bazedoxífen hópnum (1,40 á hver 1.000 kvenár) og 10 tilfelli í lyfleysuhópnum (1,56 á hver 1.000 kvenár). Eftir 7 ára meðferð voru 13 tilfelli af brjóstakrabbameini í 20 mg bazedoxífen hópnum (1,78 á hver 1.000 kvenár) og 11 tilfelli í lyfleysuhópnum (1,50 á hver 1.000 kvenár).

Í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu var tíðni aukaverkana á brjóst (eymsli í brjóstum, verkir, brjóstakrabbamein, góðkynja æxli í brjóstum) hjá hópnum sem fengu 20 mg af bazedoxífeni eða 60 mg af raloxifeni svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í brjóstapéttnirannsókn, afleidd rannsókn af beinþéttnirannsókninni, voru 444 konur eftir tíðahvörf (meðalaldur = 59 ár) með beinþynningu úr öllum 4 meðferðarhópnum metnar með brjóstamyndatöku með tilliti til breytinga á brjóstapéttni eftir 24 mánuði. Meðaltalsbreyting á brjóstapéttni í 20 mg bazedoxífen hópnum var marktækt minnkuð frá upphafi (-1,45 prósentustig $p < 0,05$) á meðan engar breytingar voru í lyfleysuhópnum (-0,15 prósentustig).

Áhrif á krabbamein í skjaldkirtli og eggjastokkum

Í rannsókninni á meðferð gegn beinþynningu hjá 7.492 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf (meðalaldur 66 ár), höfðu komið upp 5 tilfelli krabbameins í skjaldkirtli meðal 1.886 þátttakenda sem fengu bazedoxífen (20 mg) (0,69 á hverja 1.000) og eitt tilfelli meðal 1.885 þátttakenda sem fengu lyfleysu (0,14 á hverja 1.000) eftir 7 ára meðferð. Engin tilfelli krabbameins í skjaldkirtli komu upp hjá hópnum sem fékk 40 mg fyrstu 5 árin.

Í rannsókninni á meðferð gegn beinþynningu hjá 7.492 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf (meðalaldur 66 ár), höfðu komið upp 5 tilfelli krabbameins í eggjastokkum meðal 1.886 þátttakenda sem fengu bazedoxífen (20 mg) (0,69 á hverja 1.000), en ekkert tilfelli meðal 1.885 þátttakenda sem fengu lyfleysu eftir 7 ára meðferð. Eitt tilfelli krabbameins í eggjastokkum kom upp hjá hópnum sem fékk 40 mg fyrstu 5 árin.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafræðileg meðalgildi bazedoxífens eftir endurtekna skammta hjá heilbrigðum konum með fulla fótaferð, sem höfðu haft tíðahvörf á eðlilegan hátt, eða höfðu gengist undir brotnám beggja eggjastokka, eru tekin saman í töflu 2.

Tafla 2. Meðalgildi $\pm$ SD lyfjahvarfafræðilegra gilda bazedoxífens ($n=23$)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (klst)	$t_{1/2}$ (klst)	AUC (ng klst/ml)	Cl/F (l/klst/kg)
<i>Endurteknir skammtar</i>					
20 mg/sólarhring	$6,2 \pm 2,2$	$1,7 \pm 1,8$	28 ± 11	82 ± 37	$4,1 \pm 1,7$

Frásög

Bazedoxífen frásogast hratt með $t_{\max}$ u.þ.b. 2 klukkustundir. Línuleg aukning verður á plasmapéttni eftir staka skammta frá 0,5 mg og allt að 120 mg, og eftir endurtekna daglega skammta á bilinu 1 mg til 80 mg. Raunaðgengi bazedoxífens er u.þ.b. 6%.

Þegar stakir 20 mg skammtar af bazedoxífeni voru gefnir með fituríkri máltíð jókst $C_{\max}$ um 28% og AUC um 22%. Önnur rannsókn sem gerð var til að meta áhrif staðlaðrar máltíðar, með fituinnihald í meðallagi, á lyfjahvörf bazedoxífens við jafnvægi sýndi 42% aukningu á $C_{\max}$ og 35% aukningu á AUC þegar 20 mg af bazedoxífeni voru gefin með mat. Þar sem ekki er talið að þessar breytingar skipti máli klínískt má gefa bazedoxífen á tillits til máltíða.

Dreifing

Eftir gjöf 3 mg skammts af bazedoxífeni í bláæð, er dreifingarrúmmálið $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Bazedoxífen er að langmestu leyti próteinbundið (98% - 99%) í plasma *in vitro*.

Umbrot

Umbrot bazedoxífens hjá konum eftir tíðahvörf hafa verið metin eftir gjöf 20 mg af geislamerktu bazedoxífeni. Bazedoxífen umbrotnar ítarlega hjá konum. Glúkúróníðtenging er meginumbrotaferlið. Lítil sem engin umbrot eru eftir sýtókróm P450 ferlinu. Bazedoxífen 5-glúkúróníð er aðalumbrotsefnið í plasma. Þéttni þessa glúkúróníðs er u.þ.b. 10falt meiri en þéttni óbreytts virks efnis í plasma.

Brotthvarf

Helmingunartími útskilnaðar bazedoxífens er u.þ.b. 30 klukkustundir. Þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring hefur þéttinn náð jafnvægi á annarri viku. Úthreinsun bazedoxífens eftir inntöku er u.þ.b. 4 til 5 l/klst./kg. Helsta útskilnaðarleið geislamerks bazedoxífens er í saur, en innan við 1% af skammtinum skilst út í þvagi.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf eftir stakan 20 mg skammt af bazedoxífeni hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi [Child-Pugh flokkur A (n=6), B (n=6), og C (n=6)] voru borin saman við lyfjahvörf hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (n=18). Að meðaltali var 4,3föld aukning á AUC hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi miðað við samanburðarhóp. Öryggi og verkun hafa ekki verið metin að öðru leyti hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er mælt með notkun hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (n=5) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.). Þessum einstaklingum var gefinn stakur 20 mg skammtur af bazedoxífeni. Hverfandi magn af bazedoxífen skildist út í þvagi. Skert nýrnastarfsemi hafði lítil sem engin áhrif á lyfjahvörf bazedoxífens og engrar aðlögunar skammta er þörf.

Aldraðir

Lyfjahvörf eftir stakan 20 mg skammt af bazedoxífeni voru metin í rannsókn hjá 26 heilbrigðum konum eftir tíðahvörf. Í samanburði við konur á aldrinum 51 til 64 ára (n=8) var að meðaltali 1,5föld aukning á AUC hjá konum á aldrinum 65 til 74 ára (n=8) og 2,3föld aukning á AUC hjá konum > 75 ára (n=8). Langlíklegast er að þessi aukning hafi verið vegna aldurstengdra breytinga á lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á aðlögun skammta vegna aldurs.

Börn

Lyfjahvörf bazedoxífens hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

Kynþáttur

Enginn munur kom fram á lyfjahvörfum milli kynþátta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á kaninum urðu fósturlát og tíðni vanskapana á hjarta (ventricular septal defect) og beinum (seinkun beingervingar, óeðlileg lögun eða afstaða beina, sérstaklega í hrygg og höfuðkúpu) aukin hjá fósturum við skammta sem höfðu eitruverkanir á móður $\geq 0,5$ mg/kg/sólarhring (1,5föld útsetning hjá mönnum). Meðferð hjá rottum með skömmtum sem höfðu eitruverkanir á móður ≥ 1 mg/kg/sólarhring ($\geq 0,3$ föld útsetning hjá mönnum) leiddu til fækkunar lifandi fóstura og/eða minnkaðrar fósturþyngdar. Ekki komu fram vanskapanir í fósturum.

Kvenkyns rottum voru gefnir 0,3 til 30 mg/kg skammtar daglega (0,03 til 8föld útsetning hjá mönnum) fyrir og meðan á mökun við karlkyns rottur sem ekki fengu meðferð stóð. Aukaverkanir á tímgunarhring og frjósemi urðu hjá kvendýrum í öllum hópunum sem fengu bazedoxífenmeðferð.

Áhrif bazedoxífenmeðferðar á bein, leg og mjólkurkirtla voru metin hjá rottum sem eggjastokkarnir höfðu verið teknir úr (0,15 til 1,5 mg/kg/sólarhring) og primötum öðrum en mönnum [*Cynomolgus macaques*] (0,2 til 25,0 mg/kg/sólarhring). Hjá rottum kom meðferð með bazedoxífeni, í um það bil eitt ár, að nokkru leyti í veg fyrir áhrif brotnáms eggjastokka á ýmis mæligildi fyrir bein (steinefnainnihald beina, steinefnapéttni beina og uppbyggingu beins). Ennfremur var blautþyngd legs minnkuð samanborið við dýr sem ekki fengu meðferð og vefjafræðilegt mat sýndi litlar eða engar breytingar í samanburði við hópinn sem ekki fékk meðferð. Hjá öpum leiddi 18 mánaða meðferð með bazedoxífeni til varðveitingar að hluta til á beinþéttni í skelbeini (cortical bone) og frauðbeini (cancellous bone), samkvæmt mælingum á steinefnapéttni beina. Þessi varðveiting á beinþéttni að hluta til, varð vegna minni aukningar á umsetningu beina af völdum brotnáms eggjastokka samkvæmt lífefnafræðilegum beinumsetningarvísum og mælikvarða á vefjafræðilega uppbyggingu beina sem mæld var í frauðbeini og skelbeini. Mikilvægt er að hjá báðum dýrategundunum hafði gjöf bazedoxífens engin skaðleg áhrif á gæði beins. Eins og hjá nagdýrunum leiddi bazedoxífenmeðferð hjá primötum öðrum en mönnum, til rýrnunar á legi og mjólkurkirtlum án annars vefjafræðilegs munar milli þeirra og ómeðhöndlaðra dýra.

Rannsóknir á endurteknum skömmtum hjá nagdýrum og öpum (*cynomolgus monkeys*) með eðlilegan tímgunarhring sýndu greinilega örvun eggbúsvaxtar án eggloss, sem leiddi til blöðrumyndana á eggjastokkum sem voru að hluta til blæðandi og einnig greinilega hækkun estradíólgilda. Þessum lyfjafræðilegu áhrifum bazedoxífens má einnig búast við hjá konum fyrir tíðahvörf, en þau eru ekki talin hafa klíniska þýðingu hjá konum eftir tíðahvörf.

Í 6 mánaða rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum á erfðabreyttar mýs kom fram aukin tíðni góðkynja kornfrumuæxla í eggjastokkum kvenkyns músa sem gefin voru 150 eða 500 mg/kg/sólarhring. Útsetning (AUC) fyrir bazedoxífeni hjá þessum hópum var 35 og 69 sinnum hærri en hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu 20 mg/sólarhring í 14 daga.

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum kom fram aukin tíðni góðkynja kornfrumuæxla í eggjastokkum hjá kvenkyns rottum við fódurþéttni sem var 0,03 og 0,1%. Útsetning (AUC) fyrir bazedoxífeni hjá þessum hópum var 2,6 og 6,6 sinnum hærri en sú þéttni sem kom fram hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu 20 mg/sólarhring í 14 daga.

Tilkoma góðkynja kornfrumuæxla í eggjastokkum hjá kvenkyns músum og rottum sem fá bazedoxífen eru áhrif sem tilheyra lyfjaflokki sértækra estrógenviðtakatempandi lyfja (Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)) og tengjast lyfjafræðilegum áhrifum þeirra á nagdýr sem fá meðferð á frjósemisskeiði þegar eggjastokkar þeirra eru virkir og svara hormónaörvun.

Bazedoxífen hafði ekki eiturvekanir á erfðaeftni og hafði ekki stökkbreytingavaldandi áhrif í fjölda prófa, þ.m.t. *in vitro* bakteríuprófi fyrir afturhvarfsstökkbreytingum, *in vitro* spendýrafrumuprófi fyrir framvirkum stökkbreytingum á thýmidín kínasa (TK±) staðnum í L5178Y eítillæxlisfrumum úr músum, *in vitro* prófi fyrir afbrigðilegum litningum í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra og *in vivo* örkjarnaprófi hjá músum.

Bazedoxífen olli nýrnakölkun sem tók bæði til barkar og mergs og jók skyndilega langvinnan og versnandi nýrnakvilla (CPN) í karlkyns rottum. Meinafræðilegar breytingar voru á gildum í þvagi. Í langtíma rannsóknum komu fram æxli í nýrum (kirtillæxli og krabbamein) við alla skammta sem rannsakaðir voru, líklega sem afleiðing af langvarandi nýrnaskemmdum. Í 2 ára krabbameinsrannsókn, var bazedoxífen gefið rottum til inntöku í skömmtunum 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% eða 0,1%, sem svarar til útsetningar 0,6 til 23 faldrar fyrir karlrottur og 0,9 til 31 faldrar fyrir kvenrottur, byggðar á yfirborðsflatarmáli (mg/m²) við klínískan skammt upp á 20 mg. Þar sem langvinnur, versnandi nýrnakvilli og nýrnakölkun barkar og mergs valda líklega einungis nýrnakvillum í rottum, er ólíklegt að þetta skipti máli fyrir menn.

Í 18 mánaða rannsókn á beinum gamalla primata, annarra en manna sem undirgengist höfðu brottám eggjastokka, var öpum gefið bazedoxífen til inntöku í skömmtunum 0, 0,2, 0,5, 1,5 eða 25 mg/kg/dag, sem svarar til 0,2 til 24 faldrar útsetningar byggðar á yfirborðsflararmáli (mg/m²) við klínískan skammt upp á 20 mg. Í þessari rannsókn kom fram krabbamein í nýrnafrumum. Þessi æxli eru talin sjálfsprottin nýrnafrumukrabbamein sem koma fram í primötum öðrum en mönnum og ólíklegt að skipti máli fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Forhleypt sterkja (maís)
Natríumsterkjuglýkólat
Natríumlaurýlsúlfat
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat
Ascorbínsýra

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð
Makrógól 400

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/Aclar þynnupakkningar með 7, 28, 30, 84 og 90 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. apríl 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. apríl 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

CONBRIZA 20 mg filmuhúðaðar töflur
bazedoxífen

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur bazedoxífenasetat sem samsvarar 20 mg af bazedoxífeni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CONBRIZA

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

CONBRIZA 20 mg filmhúðaðar töflur
bazedoxífen

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CONBRIZA 20 mg filmuhúðaðar töflur bazedoxífen

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CONBRIZA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CONBRIZA
3. Hvernig nota á CONBRIZA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CONBRIZA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CONBRIZA og við hverju það er notað

CONBRIZA inniheldur virka efnið bazedoxífen og er lyf sem tilheyrir flokki lyfja sem ekki eru hormónar og nefnast sértæk estrógenviðtakatemplandi lyf (Selective Oestrogen Receptor Modulators (SERM)). Það er notað til meðferðar gegn beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf, þegar þær eru í aukinni hættu á beinbrotum. Það verkar með því að hægja á eða stöðva beinþynningu hjá þessum konum. Þetta lyf er ekki ætlað til meðferðar á beinþynningu hjá körlum.

2. Áður en byrjað er að nota CONBRIZA

Ekki má nota CONBRIZA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bazedoxífeni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með eða hefur fengið blóðtappa (til dæmis í æðar í fótleggjum, lungum eða augum).
- ef þú ert þunguð eða gætir enn orðið þunguð. Þetta lyf getur verið skaðlegt ófæddu barni þínu ef það er tekið á meðgöngu.
- ef þú ert með óútskýrðar blæðingar frá leggöngum. Þær verður að rannsaka af lækni.
- ef þú ert með virkt krabbamein í legi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CONBRIZA er notað

- þar sem það getur aukið hættu á myndun blóðtappa. Þó að þeir séu mjög sjaldgæfir geta slíkir blóðtappar valdið alvarlegum sjúkdómum eða fótun og geta verið lífshættulegir. Ræddu við lækinn til þess að fá upplýsingar um það hvort þú sért í aukinni hættu á því að fá blóðtappa.
- ef þú hreyfir þig lítið (getur ekki hreyft þig eðlilega) í langan tíma, svo sem vegna setu í hjólastól, langvarandi kyrrsetu í stól eða vegna þess að þú ert rúmliggjandi eftir aðgerð eða af völdum sjúkdóms. Ef þú ferð í löng ferðalög ættirðu að gæta þess að ganga um eða hreyfa fótleggi og fætur með reglulegu millibili. Þetta er vegna þess að langvarandi kyrrseta í sömu stellingu getur komið í veg fyrir eðlilega blóðrás og getur aukið hættu á myndun blóðtappa. Ef

- þú þarft að vera hreyfingarlaus í langan tíma eða skurðaðgerð er áætluð er mikilvægt að þú talir við lækinn um leiðir til þess að draga úr hættu á myndun blóðtappa.
- ef þú hefur ekki gengið í gegnum tíðahvörf. CONBRIZA hefur eingöngu verið rannsakað hjá konum eftir tíðahvörf og er því ekki ráðlagt.
 - ef þú hefur einhvern tímann verið með hækkuð þrigglýseríðgildi (tegund af fitu í blóði).
 - ef þú hefur lifrarsjúkdóm eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.
 - ef einhverjar blæðingar eru frá leggöngum á meðan þú ert á CONBRIZA meðferð skaltu hafa samband við lækinn.
 - ef þú hefur brjóstakrabbamein, þar sem reynsla af notkun þessa lyfs hjá konum með þennan sjúkdóm er ófullnægjandi.

Hér hefur verið greint frá nokkrum ástæðum þess að þetta lyf gæti ekki hentað þér. Ef eitthvað af þeim á við um þig, ræddu þá um það við lækinn áður en þú tekur lyfið.

Notkun annarra lyfja samhliða CONBRIZA

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

CONBRIZA er eingöngu til notkunar fyrir konur eftir tíðahvörf. Þungaðar konur og konur sem enn geta átt börn mega ekki taka lyfið. Konur með barn á brjósti eiga ekki að taka lyfið þar sem ekki er vitað hvort það berst út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Ef þig syfjar eftir að þú tekur lyfið áttu að forðast að aka eða nota vélar.

Þú gætir fundið fyrir sjónvandamálum, svo sem þokusýn, meðan þú tekur þetta lyf. Ef það gerist ættir þú að forðast að aka eða stjórna vélum þar til lækinn telur það óhætt.

CONBRIZA inniheldur laktósa og natríum

Lyfið inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CONBRIZA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi. Þú átt að halda áfram að taka lyfið eins lengi og lækinn segir til um. Til þess að lyfið hafi verkun gegn beinþynningu verður að taka það daglega.

- Ráðlagður skammtur er ein tafla til inntöku daglega. Það eykur ekki verkunina að taka meira en eina töflu og getur falið í sér viðbótar áhættu.
- Taka má töfluna hvenær sem er dagsins, með eða án matar.
- Þetta lyf á að taka með viðeigandi magni af kalki og D-vítamíni. Ráðfærðu þig við lækinn um það hvort þú fáið nægilegt kalk og D-vítamín úr fæðunni eða hvort þú þurfir að taka kalk og D-vítamín sérstaklega. Ef þú tekur kalk og/eða D-vítamín getur þú tekið það á sama tíma og lyfið.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú tekur óvart meira af CONBRIZA en þú átt að taka.

Ef gleymist að taka CONBRIZA

Ef þú gleymir að taka töflu áttu að taka hana strax og þú manst eftir því. Hins vegar, ef næstum er kominn tími til að taka næsta skammt af lyfinu skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota CONBRIZA

Ef þú ákveður að hætta að taka lyfið áður en fyrirhugaðri meðferð er lokið skaltu fyrst ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins eða hvernig á að hætta notkun þess.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir – Hættu að taka CONBRIZA og leitaðu læknishjálpar tafarlaust

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- Ef þú færð einkenni blóðtappa í fótum eða lungum, svo sem sáran þrota og roða í fæti, skyndilegan brjóstverk eða öndunarferðleika;
- Ef þú færð einkenni blóðtappa í auga (sjónubláæð), svo sem einhliða sjóntruflanir eða sjónskerðing eða þokusýn eða sjóntap á öðru auga
- Ef fram koma einhverjir kvillanna sem taldir eru upp í kaflanum **‘Ekki má nota CONBRIZA’**

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Ef aðrar aukaverkanir koma fram sem hafa áhrif á auga og/eða sjón (að sjá blossa eða neista, þrengra sjónsvið og bólga í auga eða augnloki)

Aðrar aukaverkanir

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirtalдар aukaverkanir meðan þeir tóku CONBRIZA:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Vöðvasamdráttur (þ.á m. sinadráttur í fótleggjum)
- Hitakóf
- Þroti á höndum, fótum og fótleggjum (útlímabjúgur)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Ofnæmisviðbrögð (þar með talið ofnæmi og ofsakláði)
- Útbrot, kláði
- Munnþurrkur
- Hækkun þríglyseríða í blóði (tegund af blóðfitu)
- Hækkun lifrarensíma
- Syfja

Tíðni ekki þekk (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Sláttarónot (hjartsláttur finnst)
- Þurr augu, verkur í auga, minnkuð sjónskerpa, sjónskerðing, hvarmakrampi (óeðlilegt, ósjálfrátt blikk eða krampi í augnlokum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CONBRIZA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CONBRIZA inniheldur

- Virka efnið er bazedoxífen. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur bazedoxífenasetat sem samsvarar 20 mg af bazedoxífeni.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, forhleypt sterkja (maís), natriumsterkjuglýkólat, natriumlaurýlsúlfat, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, ascorbínsýra, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171) og makrógól 400 (sjá kafla 2 „CONBRIZA inniheldur laktósa og natrium“).

Lýsing á útliti CONBRIZA og pakkningastærðir

CONBRIZA er hvít eða beinhvít, hylkislega, filmuhúðuð tafla merkt með „WY20“ á annarri hliðinni. Taflan er u.þ.b. 1,5 cm löng. Þeim er pakkað í PVC/Aclar þynnupakkningar og eru fáanlega í pakkningastærðunum 7, 28, 30, 84 og 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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.A.
Tel:+34 91 490 99 00

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.