

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CONBRIZA 20 mg compresse rivestite con film.

## **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene bazedoxifene acetato equivalente a 20 mg di bazedoxifene.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 142,8 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3 FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con inciso su un lato "WY20". La compressa è lunga circa 1,5 cm.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CONBRIZA è indicato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in donne con aumentato rischio di fratture. È stata dimostrata una significativa riduzione nell'incidenza delle fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture dell'anca.

Quando si deve scegliere tra CONBRIZA o altre terapie, incluse le estrogeniche, per una singola donna in postmenopausa, si devono prendere in considerazione i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterini e mammari ed i rischi e benefici cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modalità di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata di CONBRIZA è di una compressa una volta al giorno, in qualsiasi momento della giornata, a prescindere dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

Dosi superiori ai 20 mg non sono raccomandate perché, l'aumento di efficacia in questi casi non è dimostrabile e dosi più alte possono essere associate a rischi maggiori (vedere paragrafo 5.1).

Calcio e/o vitamina D supplementari devono essere aggiunti alla dieta se l'assunzione giornaliera è inadeguata.

#### popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Il bazedoxifene non è stato sufficientemente valutato in pazienti con grave insufficienza renale. In questa popolazione deve essere prestata cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.

#### *Compromissione epatica*

La sicurezza e l'efficacia di bazedoxifene non sono state valutate in pazienti con compromissione epatica; l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Pazienti anziani*

Non è necessario un adattamento del dosaggio in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non c'è un uso rilevante di bazedoxifene nella popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Storia presente o passata di eventi di tromboembolia venosa, inclusa trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa retinica.

L'utilizzo di CONBRIZA è indicato solo nelle donne in postmenopausa. Bazedoxifene non deve essere assunto da donne potenzialmente fertili (vedere paragrafo 4.6 e 5.3).

Sanguinamenti uterini non spiegati.

Pazienti con segni o sintomi di cancro endometriale; la sicurezza in questo gruppo di pazienti non è stata adeguatamente studiata.

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

L'uso di CONBRIZA non è raccomandato in donne con un aumentato rischio di eventi di tromboembolia venosa. CONBRIZA è associato ad un aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV). Negli studi clinici il più alto tasso di TEV è stato osservato durante il primo anno di trattamento con un rischio relativo di 2,69 rispetto al placebo. Dopo tre anni il rischio relativo era di 1,63 e dopo un periodo di studio di 5 anni il rischio era 1,5; dopo sette anni il rischio relativo era di 1,51 (vedere paragrafo 4.8 e 5.1). I fattori di rischio associati ai casi di TEV negli studi clinici includevano: età avanzata, obesità, immobilizzazione, interventi chirurgici, traumi gravi e tumori. CONBRIZA deve essere interrotto prima e durante una prolungata immobilizzazione (ad es., guarigione post-chirurgica, prolungata permanenza a letto), e la terapia deve essere ricominciata solo dopo che il paziente è pienamente in grado di deambulare. Inoltre, alle donne che stanno assumendo CONBRIZA deve essere raccomandato di muoversi periodicamente durante un viaggio prolungato.

Il bazedoxifene non è stato studiato in donne in premenopausa. La sua sicurezza nelle donne in premenopausa non è stata stabilita ed il suo uso non è raccomandato in questa popolazione.

Non vi è evidenza di proliferazione endometriale. Qualsiasi sanguinamento uterino durante la terapia con CONBRIZA è inatteso e deve essere pienamente valutato.

Il bazedoxifene non è stato studiato in donne con livelli di trigliceridi >300mg/dl (>3,4 mmol/litro). Questo può aumentare i livelli sierici dei trigliceridi; pertanto, si deve usare cautela nei pazienti con accertata ipertrigliceridemia (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza di CONBRIZA in pazienti con cancro al seno non è stata studiata. Non sono disponibili dati sull'uso concomitante con agenti usati nel trattamento del cancro al seno precoce o avanzato. Perciò, il bazedoxifene non è raccomandato nel trattamento o nella prevenzione del cancro al seno.

Il bazedoxifene non è stato sufficientemente valutato in pazienti con grave insufficienza renale; in questa popolazione deve essere usata cautela.

Pazienti con compromissione epatica hanno mostrato un aumento di 4,3 volte dell'area sotto la curva (AUC) [in media] rispetto ai controlli. L'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Eccipienti con effetto noto

CONBRIZA contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo prodotto medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In uno studio a 30 giorni, il bazedoxifene ha aumentato le concentrazioni di globulina legante gli ormoni, incluse la globulina legante i corticosteroidi (CBG), la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e la globulina legante la tiroxina (TBG).

Il bazedoxifene subisce il metabolismo degli enzimi uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) nel tratto intestinale e nel fegato (vedere paragrafo 5.2). Il metabolismo di bazedoxifene può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per indurre gli UGT, come rifampicina, fenobarbital, carbamazepina e fenitoina, determinando potenzialmente una diminuzione delle concentrazioni sistemiche di bazedoxifene.

Il bazedoxifene subisce in piccola parte o per nulla il metabolismo mediato dal citocromo P450 (CYP). Il bazedoxifene non induce o inibisce l'attività dei maggiori isoenzimi del CYP. Dati *in vitro* suggeriscono che è improbabile che il bazedoxifene interagisca con prodotti medicinali co-somministrati tramite metabolismo mediato dal CYP.

Non ci sono state significative interazioni farmacocinetiche tra bazedoxifene ed i seguenti prodotti medicinali: ibuprofene, atorvastatina, azitromicina o un antiacido contenente alluminio e magnesio idrossido. Basandosi sulle caratteristiche *in vitro* del legame del bazedoxifene alle proteine del plasma, sono improbabili interazioni con il warfarin, la digossina ed il diazepam.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

CONBRIZA è indicato solo per l'utilizzo nelle donne in postmenopausa. E' controindicato nelle donne potenzialmente fertili (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati derivanti dall'uso del bazedoxifene nelle donne in stato di gravidanza. Studi nei conigli hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

##### Allattamento

Non è noto se il bazedoxifene sia escreto nel latte umano. CONBRIZA è indicato solo per l'uso in donne in post-menopausa (vedere paragrafo 4.3) e non deve essere usato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Studi nei ratti hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

#### **4.7      Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CONBRIZA ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Negli studi clinici la sonnolenza è stata riportata come reazione avversa e le pazienti devono essere avvertite sui possibili effetti alla guida e nell'utilizzo di macchinari.

I pazienti possono presentare sintomi visivi quali disturbi dell'acuità visiva e visione offuscata. Se si manifestano tali sintomi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari che richiedono una percezione visiva accurata fino a che tali sintomi non siano scomparsi, o fino a che non abbiano ricevuto consiglio dal medico che ritenga sicuro svolgere tali attività.

#### **4.8      Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di CONBRIZA è stata valutata in due studi multicentrici di fase 3, in doppio cieco, randomizzati, controllati con attivo e con placebo: uno studio a tre anni di trattamento dell'osteoporosi con 7.492 donne valutabili in post-menopausa (1.886 donne hanno ricevuto 20 mg di bazedoxifene; 1.872 donne hanno ricevuto 40 mg di bazedoxifene; 1.849 donne hanno ricevuto raloxifene; 1.885 donne hanno ricevuto il placebo) ed uno studio a due anni di prevenzione dell'osteoporosi con 1.583 donne valutabili in post-menopausa (321 donne hanno ricevuto 10 mg di bazedoxifene; 322 donne hanno ricevuto 20 mg di bazedoxifene; 319 donne hanno ricevuto 40 mg di bazedoxifene; 311 donne hanno ricevuto raloxifene; 310 donne hanno ricevuto il placebo).

La maggior parte delle reazioni avverse verificatesi durante gli studi clinici sono state di grado da lieve a moderato e non hanno portato ad interruzione della terapia.

Le reazioni avverse più frequenti correlate al farmaco negli studi in doppio cieco randomizzati sono state vampe di calore e spasmi muscolari (inclusi crampi alle gambe).

##### Tabella delle reazioni avverse

I dati di sicurezza nella tabella seguente derivano sia da studi clinici che da segnalazioni spontanee post-marketing.

Le reazioni avverse sono classificate secondo le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli eventi avversi sono classificati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza		
Patologie dell'occhio			Trombosi venosa retinica*	Disturbi della vista/Eventi oculari <sup>#</sup>
Patologie cardiache				Palpitazioni
Patologie Vascolari	Vampate di calore		Trombosi venosa profonda*, tromboflebite superficiale	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia polmonare*	
Patologie gastrointestinali		Secchezza della bocca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, rash, prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari (inclusi crampi alle gambe)			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico			
Esami diagnostici		Aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della aspartato aminotransferasi		

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

\* Nello studio di trattamento dell'osteoporosi in 7.492 soggetti valutabili (età media=66 anni), le donne trattate con bazedoxifene hanno avuto un aumentato rischio di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa retinica). Il tasso per 1.000 anni-donna durante il periodo di 3 anni dello studio è stato del 2,86 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,76 in quello del placebo, e durante il periodo di 5 anni dello studio è stato 2,34 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,56 in quello del placebo. Il tasso per 1.000 anni-donna durante il periodo di 7 anni dello studio è stato del 2,06 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,36 nel gruppo placebo. Il tasso di TEV era più alto nel primo anno, con un rischio relativo di 2,69. Dopo tre anni il rischio relativo era 1,63 e dopo un periodo di studio di 5 anni il rischio relativo era 1,50. Dopo un periodo di studio di sette anni il rischio relativo era 1,51 (vedere paragrafo 5.1). Possono verificarsi inoltre altri eventi tromboembolici.

#Sono stati riportati casi di eventi oculari, oltre che trombosi venosa retinica, dopo la commercializzazione. Questi casi includono acuità visiva ridotta, visione offuscata, fotopsia, difetti del campo visivo, problemi alla vista, secchezza degli occhi, edema dell'occhio, blefarospasmo, dolore agli occhi, gonfiore agli occhi. La natura di tali eventi è incerta. Se si verificano sintomi oculari, i pazienti devono essere informati di chiedere consiglio al medico.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, non c'è un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico.

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, modulatore selettivo del recettore estrogenico, Codice ATC: G03XC02.

#### Meccanismo d'azione

Il bazedoxifene appartiene ad una classe di composti conosciuta come Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM). Il bazedoxifene agisce sia come agonista e/o antagonista del recettore per gli estrogeni, in base al tipo di cellula e di tessuto ed al target genetico. Il bazedoxifene diminuisce il riassorbimento osseo e riduce i marcatori biochimici del turnover osseo fino al livello premenopausale. Questi effetti sul rimodellamento osseo portano ad un aumento della densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD), che a sua volta contribuisce ad una riduzione nel rischio di fratture. Il bazedoxifene funziona primariamente come un antagonista del recettore per gli estrogeni nel tessuto uterino e mammario.

#### Efficacia clinica

L'efficacia del bazedoxifene è stata stabilita in due studi multicentrici di fase 3, in doppio cieco, randomizzati, controllati con attivo e con placebo: uno studio di 3 anni sul trattamento dell'osteoporosi ed uno studio di 2 anni sulla prevenzione dell'osteoporosi.

#### *Studio sul trattamento dell'osteoporosi*

Nello studio di trattamento dell'osteoporosi, 7.492 donne in postmenopausa (età media di 66 anni); intervallo da 50 a 85 anni ed un tempo medio di 19,5 anni dall'inizio della menopausa) hanno ricevuto

bazedoxifene (20 o 40 mg al giorno), raloxifene (60 mg al giorno), o placebo per valutare l'incidenza di nuove fratture vertebrali oltre i tre anni (studio principale a tre anni). Lo studio principale a tre anni è stato esteso per due volte, con due estensioni in doppio cieco, placebo controllate di due anni, risultando in un trattamento della durata complessiva di sette anni (studio a sette anni). Un totale di 3.146 pazienti ha continuato nei primi due anni dell'estensione (bazedoxifene 20 mg: n=1.047, bazedoxifene 40/20 mg n=1.041, placebo n=1.058). La dose di bazedoxifene 40 mg è stata ridotta a bazedoxifene 20 mg dopo circa quattro anni. Il gruppo raloxifene è stato sospeso nei primi due anni di estensione. Un totale di 1.732 pazienti ha continuato nei secondi due anni dell'estensione (bazedoxifene 20 mg: n=560, bazedoxifene 40/20 mg n=582, placebo n=590). Tutti i soggetti hanno ricevuto 1.200 mg di calcio elementare e 400 UI di vitamina D al giorno.

Questo studio ha incluso per la maggior parte soggetti caucasici (87,3%) che erano o affetti da osteoporosi senza frattura vertebrale al basale (BMD T -score alle vertebre lombari [LS] o al collo del femore [FN] tra -2,5 e -4,0) o affetti da osteoporosi, con almeno una frattura vertebrale lieve. Il T-score medio al basale per LS e FN erano rispettivamente -2,4 e -1,7.

C'è stata una significativa riduzione nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento con bazedoxifene 20 mg (42%), bazedoxifene 40 mg (37%) e raloxifene 60 mg (42%) rispetto al placebo. La riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali è stata simile tra i gruppi trattati con bazedoxifene e raloxifene. L'effetto del trattamento è stato simile tra quelli con e quelli senza fratture vertebrali prevalenti (Tabella 1).

Tabella 1: Effetti di bazedoxifene sul rischio di fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento

	Numero di soggetti		Riduzione del rischio assoluto	Riduzione del rischio relativo (95% IC)
	Bazedoxifene 20 mg	Placebo		
Numero totale di soggetti	n=1.724	n=1.741		
Numero (%) <sup>a</sup> di soggetti con nuova frattura vertebrale	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% <sup>b</sup> (11%, 62%)
Soggetti senza frattura al basale	n=757	n=760		
Numero (%) <sup>a</sup> di soggetti con ≥1 nuova frattura vertebrale	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% <sup>c</sup>
Soggetti con ≥1 frattura al basale	n=967	n=981		
Numero (%) <sup>a</sup> di soggetti con ≥1 nuova frattura vertebrale	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% <sup>d</sup> (6%, 68%)

<sup>a</sup> valutazione del tasso Kaplan-Meyer,

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

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

<sup>d</sup> p-value=0,035.

Dopo 5 anni di trattamento, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è rimasta minore nel gruppo bazedoxifene 20 mg (4,49%), rispetto al gruppo placebo (6,82%) con una riduzione del rischio relativo del 36% (p=0,014).

Dopo 7 anni di trattamento, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è rimasta minore nel gruppo bazedoxifene 20 mg (7,64%), rispetto al gruppo placebo (9,90%) con una riduzione del rischio relativo del 30% (p=0,022).

L'incidenza di fratture non vertebrali correlate all'osteoporosi è stata simile tra i gruppi trattati con 20 mg di bazedoxifene (5,68%), 60 mg di raloxifene (5,87%) e placebo (6,26%). In un'analisi post-hoc, è stata determinata la probabilità a dieci anni di fratture come indice del rischio basale di fratture. La probabilità di frattura media a dieci anni di una frattura osteoporotica maggiore per l'intera popolazione in studio è stata dell'11%. Nei soggetti trattati con bazedoxifene, l'incidenza di frattura era correlata al rischio basale di frattura: maggiore era il rischio di frattura maggiore è stato il beneficio del trattamento con bazedoxifene. Nei soggetti con probabilità a 10 anni di frattura del 16% o più, il bazedoxifene è stato associato ad una significativa diminuzione del rischio di tutte le fratture cliniche.

In un'analisi post-hoc, il rischio relativo di fratture non-vertebrali nei soggetti trattati con bazedoxifene è diminuito all'aumentare della probabilità di frattura. Nei soggetti con una probabilità di frattura del 20% o più (n = 618), il rischio di fratture non-vertebrali nei soggetti trattati con bazedoxifene è diminuito del 55% (95% IC: 18-76), paragonato ai soggetti trattati col placebo.

L'aumento di BMD LS confrontato con il placebo, con bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg è stato significativo a sei mesi (1,02% e 1,29% rispettivamente) e si è mantenuto tale per 3 anni (1,32% e 2,08%, rispettivamente). L'effetto del bazedoxifene sulla BMD in altri siti dell'apparato scheletrico è stato simile. L'aumento di BMD relativo al placebo è rimasto statisticamente significativo in tutti i siti dell'apparato scheletrico durante i cinque anni di trattamento con bazedoxifene. Dopo 7 anni di trattamento con bazedoxifene, l'aumento di BMD in confronto al placebo è rimasto statisticamente significativo relativamente alla testa del femore, al trocantere femorale, all'anca. L'aumento di BMD nella colonna lombare rispetto ai valori di partenza dopo 7 anni, nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg, non era statisticamente più grande del gruppo placebo.

L'interruzione dello studio è stata resa necessaria quando si è verificata un'eccessiva perdita ossea o una frattura vertebrale incidente. Questa interruzione è stata, in modo statisticamente significativo, più frequente nel gruppo trattato con placebo (4,0%) rispetto ai gruppi trattati con 20 mg di bazedoxifene (2,8%) o 60 mg di raloxifene (2,1%).

#### *Studio sulla prevenzione dell'osteoporosi*

Lo studio di prevenzione (1.583 soggetti; età media, 58 anni; media di 11 anni dall'inizio della menopausa) ha confrontato gli effetti sulla BMD del bazedoxifene (10, 20 o 40 mg al giorno), raloxifene (60 mg al giorno) e placebo. Tutti i soggetti hanno ricevuto calcio supplementare ogni giorno; la maggior parte ha ricevuto 600 mg di calcio (ad es., Caltrate<sup>TM</sup>) al giorno, mentre alcuni ne hanno assunto sino a 1200 mg al giorno. Questo studio ha incluso soggetti che avevano un BMD T-score a livello LS o FN non minore di -2,5. Il T-score medio è variato tra -0,6 e -1,4, in base al sito scheletrico.

La BMD è rimasta immutata nei pazienti trattati con 20 mg di bazedoxifene e 60 mg di raloxifene, mentre una perdita significativa di BMD è stata osservata nei pazienti che ricevevano placebo. L'aumento di BMD nel tratto lombare della colonna con bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg, paragonato al placebo, è stato significativo a 6 mesi (1,14% e 1,26%, rispettivamente) ed è stato mantenuto per 2 anni (1,41% e 1,49%, rispettivamente). L'effetto del bazedoxifene sulla BMD presso altri siti scheletrici è risultato simile.

#### Sicurezza clinica

##### *Valutazione dell'istomorfometria ossea e del turnover osseo*

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi in 7.492 donne in postmenopausa (età media = 66 anni), 121 biopsie ossee sono state ottenute dalla cresta iliaca dei soggetti trattati con bazedoxifene, raloxifene e placebo (bazedoxifene 20 mg = 28; bazedoxifene 40 mg = 29, raloxifene 60 mg = 32, placebo = 32) dopo somministrazione di fluorocromo dopo circa 2 o 3 anni di trattamento. La valutazione istologica delle biopsie ossee di tutti i gruppi di trattamento ha rivelato la formazione di normali ossa lamellari in tutti i soggetti trattati. Non c'è stata evidenza di osteomalacia, fibrosi peritrabecolare o midollare, tossicità cellulare o osso intrecciato (woven bone) in nessuno dei campioni della biopsia ossea di nessun gruppo di trattamento. La valutazione istomorfometrica ha rivelato una normale mineralizzazione come evidenziato dalla presenza di normale spessore dell'osteide, normale tempo di mineralizzazione e tasso di apposizione minerale.

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi, la terapia con 20 mg di bazedoxifene e 60 mg di raloxifene ha determinato una significativa riduzione dei marcatori sierici del riassorbimento osseo (C-telopeptide) e della formazione ossea (osteocalcina), quando confrontata con il placebo, indicando una riduzione del turnover osseo. Le riduzioni mediane dal basale sopra il 25% per il C-telopeptide e l'osteocalcina sono state osservate con la terapia a base di bazedoxifene. Simili riduzioni nel tasso di turnover osseo sono state osservate nello studio sulla prevenzione dell'osteoporosi.

#### *Effetti sul metabolismo dei lipidi e sul sistema cardiovascolare*

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi dopo 3 anni di trattamento, bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg hanno mostrato riduzioni significative del colesterolo sierico totale, delle lipoproteine a bassa densità legate al colesterolo (LDL) ed un significativo aumento delle lipoproteine ad alta densità legate al colesterolo (HDL) rispetto al placebo. Il cambio percentuale mediano dalla linea di base del colesterolo totale, colesterolo LDL e colesterolo HDL con 20 mg di bazedoxifene è stato -3,75%, -5,36% e 5,10%, rispettivamente ed è stato simile a quanto osservato con 60 mg di raloxifene. L'effetto sui trigliceridi nei gruppi bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg è stato simile al placebo. Questo profilo lipidico è stato mantenuto durante i 7 anni di trattamento. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è stata stabilita. L'effetto del trattamento sui lipidi è stato simile nello studio sulla prevenzione dell'osteoporosi. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è stata stabilita.

Nello studio per il trattamento dell'osteoporosi in 7.492 soggetti (età media=66 anni) le donne trattate con bazedoxifene hanno avuto un aumentato rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa retinica) (vedere paragrafo 4.8). Il tasso più alto di TEV per 1.000 anni-donna di follow-up è stato osservato durante il primo anno: 4,64 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e 1,73 in quello del placebo (rischio relativo 2,69). Il tasso per 1.000 anni-donna durante il periodo di 3 anni dello studio è stato del 2,86 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,76 in quello del placebo (rischio relativo 1,63). Il tasso per 1.000 anni-donna a 5 anni è stato del 2,34 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,56 in quello del placebo (rischio relativo 1,50). Dopo 7 anni il tasso per 1.000 anni-donna è stato del 2,06 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,36 nel gruppo placebo (rischio relativo 1,51).

#### *Effetti cerebrovascolari*

Nello studio principale a 3 anni il tasso di ictus ischemico per 1.000 anni-donna era simile tra il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,98) e quello del placebo (2,2) e più alto nel gruppo bazedoxifene 40 mg (2,72). Il tasso di attacco ischemico transitorio (Transient Ischaemic Attacks, TIA) per 1.000 anni-donna era simile tra il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,1) e quello del placebo (0,88) e più alto nel gruppo bazedoxifene 40 mg (1,59).

Dopo cinque anni di trattamento il tasso di ictus ischemico per 1.000 anni-donna era simile tra il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,87) e quello del placebo (2,02). Il tasso di TIA per 1.000 anni-donna era più alto nel gruppo bazedoxifene 20 mg (0,94) rispetto a quello del placebo (0,62).

Dopo sette anni di trattamento il tasso di ictus ischemico per 1.000 anni-donna era lo stesso per il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,78) e per il gruppo placebo (1,78). Il tasso di TIA per 1.000 anni-donna era più alto nel gruppo bazedoxifene 20 mg (0,96) rispetto al gruppo placebo (0,55).

### *Effetti sull'utero*

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi, l'ecografia transvaginale (TVU) ha mostrato variazioni minime nello spessore endometriale nei gruppi trattati con placebo (-0,08 mm, n = 131), bazedoxifene 20 mg (-0,07 mm, n = 129) e con raloxifene 60 mg (0,16 mm, n = 110) dopo 2 anni. A 3 anni, non ci sono stati casi di cancro endometriale e un caso (0,1%) di iperplasia endometriale nei soggetti trattati con bazedoxifene 20 mg. C'è stato un caso (0,1%) di cancro endometriale, un caso di sarcoma (0,1%) ed un caso (0,1%) di iperplasia endometriale nei soggetti trattati con raloxifene 60 mg. Ci sono stati 3 casi (0,2%) di cancro endometriale ed un caso (0,1%) di iperplasia endometriale nel gruppo placebo. Polipi endometriali sono stati diagnosticati in 10 soggetti nei gruppi di trattamento con 20 mg di bazedoxifene, 17 soggetti con 60 mg di raloxifene e 11 soggetti con placebo per 36 mesi.

Dopo cinque anni di trattamento, lo spessore dell'endometrio nel gruppo bazedoxifene 20 mg non era cambiato e rimaneva simile nel gruppo del placebo; non ci sono stati casi di cancro dell'endometrio nel gruppo bazedoxifene 20 mg contro i 6 casi del gruppo placebo ( $p<0,05$ ).

Dopo 7 anni di trattamento lo spessore dell'endometrio nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg non era cambiato e rimaneva simile a quello del gruppo placebo; non ci sono stati casi di cancro dell'endometrio nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg in confronto ai 7 casi del gruppo placebo ( $p<0,008$ ).

Nello studio di prevenzione dall'osteoporosi, la TVU ha mostrato delle variazioni minime dal basale dello spessore endometriale nei gruppi trattati con placebo (- 0,24 mm, n=154), bazedoxifene 20 mg (- 0,06 mm, n=158) e raloxifene 60 mg (0,01 mm n=154) dopo 2 anni. Non sono stati individuati casi di iperplasia o tumore endometriale in alcun soggetto trattato con bazedoxifene o raloxifene.

### *Effetti sul seno*

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi, l'incidenza di eventi avversi correlati al seno nel gruppo bazedoxifene è risultata simile al placebo a 3 anni. Ci sono stati 5 casi di cancro al seno per 4.591 anni-persona di follow-up nel gruppo bazedoxifene 20 mg (1,09 per 1.000), 7 casi di cancro al seno per 4.526 anni-persona di follow-up nel gruppo raloxifene 60 mg (1,55 per 1.000) e 8 casi di cancro al seno per 4.604 anni-persona di follow-up nel gruppo placebo (1,74 per 1000). Dopo 5 anni di trattamento, ci sono stati 9 casi di cancro al seno nel gruppo bazedoxifene 20 mg (1,40 per 1.000 anni-donna) e 10 casi nel gruppo placebo (1,56 per 1.000 anni-donna). Dopo 7 anni di trattamento ci sono stati 13 casi di cancro al seno nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg (1,78 per 1.000 anni-donna) e 11 casi nel gruppo placebo (1,50 per 1.000 anni-donna).

Nello studio sulla prevenzione dell'osteoporosi, l'incidenza di eventi avversi correlati al seno (dolorabilità al tatto del seno, dolore, cancro del seno, neoplasia benigna del seno) nei gruppi trattati con bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg è risultata simile al placebo.

Nello studio sulla densità mammaria, uno studio di supporto agli studi relativi al trattamento dell'osteoporosi, sono state valutate 444 donne in postmenopausa, (età media di 59 anni) con osteoporosi, provenienti da tutti e 4 i gruppi di trattamento, relativamente alle modifiche della densità mammaria alla mammografia a 24 mesi. La media dei cambiamenti nella densità mammaria alla mammografia nel gruppo bazedoxifene 20 mg era significativamente ridotta rispetto ai livelli di base (-1,45 punti percentuali,  $p<0,05$ ) mentre non sono stati osservati cambiamenti nel gruppo placebo (-0,15 punti percentuali).

### *Effetti sulla tiroide e tumori ovarici maligni*

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi in 7.492 donne in post-menopausa (età media, 66 anni), tra i 1.886 soggetti trattati con bazedoxifene (20 mg), si sono verificati 5 casi di cancro alla tiroide (0,69 per 1.000) e tra i 1.885 soggetti trattati con placebo, si è verificato 1 caso di cancro alla tiroide (0,14 per 1.,000) dopo 7 anni di trattamento. Non ci sono stati casi di cancro alla tiroide nel gruppo trattato con bazedoxifene 40 mg fino a 5 anni.

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi in 7.492 donne in post-menopausa (età media, 66 anni), tra i 1.886 soggetti trattati con bazedoxifene (20 mg), si sono verificati 5 casi di cancro ovarico (0,69

per 1.000) e tra i 1.885 soggetti trattati con placebo, non si sono verificati casi di cancro ovarico dopo 7 anni di trattamento. Si è verificato 1 caso di cancro ovarico nel gruppo trattato con bazedoxifene 40 mg fino a 5 anni.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici medi del bazedoxifene dopo dosi multiple, in donne sane in postmenopausa in grado di deambulare, che erano fisiologicamente in postmenopausa o che si sono sottoposte a ovariectomia bilaterale, sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2. Media ± DS dei parametri farmacocinetici del bazedoxifene (n=23)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng·h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Dose multipla 20 mg/die	6,2 ± 2,2	1,7 ± 1,8	28 ± 11	82 ± 37	4,1 ± 1,7

### Assorbimento

Il bazedoxifene è rapidamente assorbito con una t<sub>max</sub> di circa 2 ore e mostra un aumento lineare nelle concentrazioni plasmatiche per singole dosi da 0,5 mg fino a 120 mg e per dosi giornaliere multiple da 1 mg fino a 80 mg. La biodisponibilità assoluta del bazedoxifene è circa il 6%.

Quando dosi singole di 20 mg di bazedoxifene sono state somministrate con un pasto ad alto contenuto di grassi, C<sub>max</sub> e AUC sono aumentate del 28% e del 22%, rispettivamente. Uno studio addizionale per valutare gli effetti di un pasto standard a medio contenuto di grassi sulla farmacocinetica di bazedoxifene allo steady-state ha mostrato un aumento di C<sub>max</sub> e AUC del 42% e del 35%, rispettivamente, quando 20 mg di bazedoxifene sono stati somministrati con il cibo. Poiché questi cambiamenti non sono considerati clinicamente rilevanti, bazedoxifene può essere somministrato a prescindere dai pasti.

### Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa di una dose di 3 mg di bazedoxifene il volume di distribuzione è 14,7 ± 3,9 l/Kg. Bazedoxifene è altamente legato (98% – 99%) alle proteine plasmatiche in vitro.

### Biotrasformazione

L'eliminazione metabolica del bazedoxifene nelle donne in postmenopausa è stata determinata a seguito di una somministrazione orale di 20 mg di bazedoxifene radio-marcato. Il bazedoxifene è altamente metabolizzato nelle donne. La glucuronazione è la principale via metabolica. È evidente un minimo o nessun metabolismo mediato dal citocromo P450. Il bazedoxifene-5-glucuronide è il principale metabolita circolante. Le concentrazioni di questo glucuronide sono circa 10 volte più alte di quelle della sostanza attiva immodificata nel plasma.

### Eliminazione

Il bazedoxifene è eliminato con un'emivita di circa 30 ore. Le concentrazioni allo steady-state sono raggiunte dalla seconda settimana di somministrazione giornaliera. La clearance apparente orale del bazedoxifene è circa da 4 a 5 l/h/kg. Le principali vie di eliminazione del bazedoxifene radio-marcato sono le feci e meno dell'1% è eliminato attraverso le urine.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione epatica*

La disposizione di una dose singola di 20 mg di bazedoxifene è stata comparata nei pazienti con compromissione epatica [Child-Pugh Class A (n=6), B (n=6) e C (n=6)] e nei soggetti con normale funzionalità epatica (n=18). In media, pazienti con compromissione epatica hanno mostrato un aumento dell'AUC di 4,3 volte rispetto ai controlli. Sicurezza ed efficacia non sono state valutate ulteriormente nei pazienti con compromissione epatica. L'uso in questa popolazione di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Insufficienza renale*

Sono disponibili dati clinici limitati (n=5) nei soggetti con insufficienza renale moderata ( $\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$ ). Una dose singola di 20 mg di bazedoxifene è stata somministrata a questi soggetti. Una quantità trascurabile di bazedoxifene è stata eliminata attraverso le urine. L'alterazione della funzionalità renale ha mostrato minima o nessuna influenza sulla farmacocinetica di bazedoxifene e non è richiesto adeguamento della dose.

### *Pazienti anziani*

La farmacocinetica di una dose singola di 20 mg di bazedoxifene è stata valutata in uno studio in 26 donne sane in postmenopausa. In media, in confronto a donne tra i 51 e i 64 anni d'età (n=8), donne tra i 65 ed i 74 anni d'età (n=8) hanno mostrato un aumento dell'AUC di 1,5 volte, e donne con più di 75 anni d'età (n=8) hanno mostrato un aumento dell'AUC di 2,3 volte. Questo aumento è stato molto probabilmente attribuito a cambi, relativi all'età, nella funzionalità epatica. Non è necessario un adeguamento del dosaggio sulla base dell'età.

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di bazedoxifene non è stata studiata nella popolazione pediatrica.

### *Razza*

Non sono state osservate differenze di farmacocinetica basate sui gruppi etnici.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi sul coniglio si sono verificati, a dosaggi tossici per le femmine in gravidanza  $\geq 0,5 \text{ mg/kg/die}$  (1,5 volte l'esposizione nell'uomo), aborto ed un'aumentata incidenza nei feti di anomalie del cuore (difetto del setto ventricolare) e dell'apparato scheletrico (ritardi dell'ossificazione, ossa non correttamente allineate o malformate, principalmente della colonna vertebrale e del cranio). Il trattamento di ratti a dosaggi tossici materni  $\geq 1 \text{ mg/kg/die}$  ( $\geq 0,3$  volte l'esposizione nell'uomo) è risultato in un ridotto numero di feti vivi e/o in una riduzione del peso corporeo fetale. Non sono state osservate anomalie dello sviluppo fetale.

A ratti femmine è stata somministrata una dose giornaliera da 0,3 a 30 mg/kg (da 0,03 a 8 volte l'esposizione nell'uomo) prima e durante l'accoppiamento con maschi non trattati. Il ciclo mestruale e la fertilità sono state influenzate negativamente in tutti i gruppi di femmine trattate con bazedoxifene.

Gli effetti del trattamento con bazedoxifene su ossa, utero e ghiandole mammarie sono stati valutati in ratti ovariectomizzati (0,15-1,15 mg/kg/die) ed in primati non umani (*Cynomolgus macaques*) (0,2-25 mg/kg/die). Nei ratti, il trattamento con bazedoxifene per circa un anno ha prevenuto parzialmente gli effetti dell'ovarectomia su numerosi parametri dell'apparato scheletrico (contenuto minerale osseo, densità minerale ossea ed architettura). In più, il peso umido uterino è diminuito in confronto agli animali non trattati e lo studio istologico ha mostrato differenze minime o nulle rispetto ai controlli non trattati. Nelle scimmie, il trattamento con bazedoxifene per 18 mesi ha dato come risultati la parziale conservazione della massa ossea corticale e trabecolare, come determinato dalle misure della BMD. La parziale conservazione della massa ossea è stata ottenuta dalla riduzione degli aumenti del turnover osseo indotti dall'ovarectomia, valutati in base ai marcatori biochimici del turnover osseo ed agli indici istomorfometrici misurati nella porzione trabecolare e corticale dell'osso.

Fondamentalmente, in entrambe le specie, la somministrazione di bazedoxifene non ha avuto effetti

deleteri sulla qualità dell'osso. Come per i risultati ottenuti nei roditori, il trattamento con bazedoxifene nei primati non umani ha dato come risultato atrofia delle ghiandole uterine e mammarie senza altre differenze istologiche con gli animali non trattati.

Studi di dosi ripetute nei roditori con ciclo normale ed in scimmie cynomolgus hanno rivelato una marcata stimolazione della crescita del follicolo ovarico senza ovulazione che conduce a cisti ovarica parzialmente emorragica e a livelli di estradiolo marcatamente elevati. Questo effetto farmacologico del bazedoxifene può inoltre essere atteso nelle donne nel periodo pre-menopausa, ma è considerato clinicamente irrilevante nelle donne nel periodo post-menopausa.

In studi di carcinogenicità di 6 mesi in topi transgenici, c'è stato un aumento dell'incidenza di tumori benigni delle cellule granulose ovariche nelle femmine di topo a cui siano stati somministrati 150 o 500 mg/kg/die. L'esposizione sistemica (AUC) al bazedoxifene in questi gruppi è stata 35 e 69 volte quella osservata nelle donne nel periodo post-menopausa a cui siano stati somministrati 20 mg/die per 14 giorni.

In uno studio di carcinogenicità di 2 anni nei ratti, un aumento dell'incidenza di tumori benigni delle cellule granulose ovariche è stato osservato nei ratti femmina con concentrazioni nella dieta di 0,03 e 0,1%. L'esposizione sistemica (AUC) al bazedoxifene in questi gruppi è stata 2,6 e 6,6 volte quella osservata nelle donne nel periodo post-menopausa a cui siano stati somministrati 20 mg/die per 14 giorni.

L'osservazione di tumori benigni delle cellule granulose ovariche nelle femmine di ratto e topo a cui sia stato somministrato bazedoxifene è un effetto di classe dei SERM correlato alla loro farmacologia nei roditori, quando trattati durante la loro vita riproduttiva, quando le loro ovaie sono funzionanti e sensibili alla stimolazione ormonale.

Il bazedoxifene non è risultato genotossico o mutagenico in una batteria di test, inclusi il saggio *in vitro* di mutazione batterica inversa, il saggio *in vitro* di mutazione avanzata di cellula di mammifero al locus della timidina chinasi (TK $\pm$ ) nelle cellule linfomatosi di topo L5178Y, nel saggio *in vitro* di aberrazione cromosomica nelle cellule ovariche (CHO) di criceto cinese e nel saggio *in vivo* sui micronuclei di topo.

Il bazedoxifene ha causato nefrocalcinosi corticomidollare ed ha aumentato la nefropatia spontanea cronica progressiva (CPN) nei ratti maschi. I parametri urinari sono cambiati in maniera patologica. In studi a lungo termine sono stati osservati tumori renali (adenomi e carcinomi) a tutti i dosaggi testati, molto probabilmente come conseguenza di questo danno renale cronico. In uno studio di carcinogenicità a due anni, il bazedoxifene, somministrato oralmente ai ratti nella dieta a dosi di 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% o 0,1%, ha dato esposizioni, basate sull'area di superficie (mg/m<sup>2</sup>) approssimativamente da 0,6 a 23 volte e da 0,9 a 31 volte la dose clinica di 20 mg nei maschi e nelle femmine, rispettivamente. Poiché la nefropatia cronica progressiva e la nefrocalcinosi corticomidollare sono più probabilmente nefropatie ratto-specifiche, questi risultati sono presumibilmente non rilevanti per gli uomini.

In uno studio a 18 mesi sull'efficacia sull'osso in scimmie cynomolgus in età avanzata ovariectomizzate, bazedoxifene, somministrato oralmente alle scimmie a dosi di 0, 0,2, 0,5, 1, 5, o 25 mg/kg/die, ha dato esposizioni, basate sull'area di superficie (mg/m<sup>2</sup>) approssimativamente da 0,2 a 24 volte la dose clinica di 20 mg. In questo studio sono stati osservati carcinomi a cellule renali. Questi tumori sono considerati come carcinomi a cellule renali spontanei, che sono noti verificarsi nei primati non umani e che è improbabile siano rilevanti nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Amido (mais) pregelatinizzato  
Sodio amido glicolato  
Sodio lauril sulfato  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Acido ascorbico

#### Film rivestimento

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra dei 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/Aclar da 7, 28, 30, 84 e 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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        DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 Aprile 2009

Data dell'ultimo rinnovo: 17 Aprile 2014

**10      DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Ireland

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CONBRIZA 20 mg compresse rivestite con film  
bazedoxifene

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene bazedoxifene acetato equivalente a 20 mg di bazedoxifene.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film

7 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare al di sopra dei 25°C.

**10. PRECAUZIONI SPECIALI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CONBRIZA

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CONBRIZA 20 mg compresse rivestite con film  
bazedoxifene

**2. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### CONBRIZA 20 mg compresse rivestite con film bazedoxifene

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CONBRIZA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CONBRIZA
3. Come prendere CONBRIZA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CONBRIZA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è CONBRIZA e a che cosa serve**

CONBRIZA contiene il principio attivo bazedoxifene, ed è un prodotto medicinale che appartiene ad un gruppo di medicinali non ormonali chiamati Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERM). E' usato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne dopo che hanno raggiunto la menopausa, quando hanno un aumentato rischio di fratture. Questo medicinale agisce rallentando o arrestando l'assottigliamento delle ossa in queste donne. Questo medicinale non deve essere usato per il trattamento dell'osteoporosi negli uomini.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere CONBRIZA**

##### **Non prenda CONBRIZA**

- Se è allergico a bazedoxifene o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha o ha avuto un coagulo di sangue (per esempio, nei vasi sanguigni delle gambe, dei polmoni o degli occhi).
- Se è in stato di gravidanza o potrebbe dare inizio ad una gravidanza. Questo medicinale può causare danno al nascituro se assunto durante la gravidanza.
- Se ha un sanguinamento vaginale inspiegato. Questo deve essere valutato dal medico.
- Se ha un cancro uterino in atto.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere CONBRIZA

- poiché questo può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue. Sebbene è molto poco frequente, questi coaguli possono causare problemi medici seri, disabilità o morte. Parli con il medico per vedere se ha un aumentato rischio di coaguli di sangue.
- se è immobilizzato (impossibilitato a muoversi) per diverso tempo, come ad esempio su una sedia a rotelle, o se rimane seduto per un periodo di tempo prolungato o se deve restare a letto

durante la guarigione da un'operazione o da una malattia. Se sta viaggiando per lunghe tratte, deve passeggiare o muovere le gambe ed i piedi ad intervalli regolari. Questo perché rimanere per lungo tempo nella stessa posizione può impedire una corretta circolazione e può aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue. Se ha bisogno di rimanere immobile per un lungo periodo di tempo o è in attesa di un intervento chirurgico, è importante che parli col medico su come può ridurre il rischio di formazione di coaguli di sangue.

- se è nel periodo pre-menopausa. CONBRIZA è stato studiato unicamente in donne che hanno raggiunto la menopausa e pertanto non è raccomandato.
- se ha avuto elevati livelli di trigliceridi (un tipo di grassi trovati nel suo sangue) in passato.
- se ha problemi al fegato o problemi gravi ai reni.
- se ha un sanguinamento vaginale mentre assume CONBRIZA, deve parlare con il medico.
- se è affetta da cancro al seno, poiché c'è un'esperienza insufficiente con l'uso di questo medicinale in donne con questa patologia.

Quelle sopra riportate sono alcune delle ragioni per cui questo prodotto potrebbe non essere adatto a lei. Se rientra in una di queste, parli col medico prima di prendere il medicinale.

### **Altri medicinali e CONBRIZA**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

CONBRIZA deve essere usato esclusivamente nelle donne in postmenopausa. Non deve essere assunto da donne in gravidanza o che potrebbero ancora avere figli. Non assuma questo medicinale se sta allattando al seno, perché non è noto se questo sia escreto nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Se ha sonnolenza dopo l'assunzione di questo medicinale, deve evitare di guidare o utilizzare macchinari.

Potrebbe avere problemi alla vista quali visione offuscata durante l'assunzione di questo medicinale. Se ciò accade, deve evitare di guidare veicoli o usare macchinari fino a che il medico non le abbia detto che è sicuro svolgere tali attività.

### **CONBRIZA contiene lattosio e sodio**

Questo medicinale contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha detto di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere prodotto. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere CONBRIZA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Deve continuare ad assumere questo medicinale per tutto il tempo che le dirà il medico. Per trattare l'osteoporosi con questo medicinale, questo deve essere assunto ogni giorno.

- La dose raccomandata è una compressa al giorno per bocca. Assumere più di una compressa al giorno non è più efficace e può portare ulteriori rischi.
- Può assumere la compressa in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.
- Questo medicinale deve essere assunto con un adeguato quantitativo di calcio e vitamina D. Consulti il medico per controllare se l'assunzione di calcio e vitamina D con la dieta è adeguata

e se ha bisogno di un supplemento di calcio e vitamina D. Se assume in aggiunta calcio e/o vitamina D, questi possono essere assunti contemporaneamente a questo medicinale.

### **Se prende più CONBRIZA di quanto deve**

Contatti il medico o farmacista se lei prende accidentalmente più CONBRIZA di quanto deve.

### **Se dimentica di prendere CONBRIZA**

Se dimentica di assumere una compressa, la prenda appena se ne ricorda. Comunque, se è quasi tempo di assumere la dose successiva di questo medicinale, salti la dose che ha mancato e prenda solamente la dose successiva programmata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

### **Se interrompe il trattamento con CONBRIZA**

Se decide di interrompere il trattamento con questo medicinale prima di completare il ciclo di trattamento, ne parli prima con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso o sull'interruzione dell'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi - Interrompa il trattamento con CONBRIZA e consulti immediatamente un medico**

**Non comuni** (possono interessare fino ad 1 paziente su 100)

- se si manifestano segni di coaguli di sangue nelle gambe o nei polmoni, quali dolore, gonfiore o rossore alle gambe, improvviso dolore al petto, o difficoltà nella respirazione;
- se si manifestano segni di coaguli di sangue nell'occhio (vene retiniche), come disturbi visivi o riduzione della vista ad un solo occhio o visione offuscata o perdita della vista a un occhio.
- Se si manifesta qualcuno dei problemi elencati nella sezione "**Non prenda CONBRIZA**"

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Se si manifestano altri eventi che interessano l'occhio e/o la vista (visione di scintille o bagliori di luce, restringimento del campo visivo, e gonfiore dell'occhio o della palpebra)

### **Altri effetti indesiderati**

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati durante l'assunzione di CONBRIZA:

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- Spasmi muscolari (inclusi crampi alle gambe)
- Vampate di calore
- Gonfiore delle mani, dei piedi e delle gambe (edema periferico)

**Comuni** (possono interessare fino ad 1 paziente su 10):

- Reazioni allergiche (incluse ipersensibilità ed orticaria)

- Rash, prurito
- Secchezza della bocca
- Aumento dei trigliceridi nel sangue (grassi trovati nel sangue)
- Aumento degli enzimi del fegato
- Sonnolenza

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Palpitazioni (sentire battere il proprio cuore)
- Secchezza agli occhi, dolore agli occhi, acuità visiva ridotta, riduzione della vista, blefarospasmo (battere le palpebre in modo anomalo e involontario, o spasmo delle palpebre).

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.** Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare CONBRIZA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo la scritta SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene CONBRIZA**

- Il principio attivo è bazedoxifene. Ogni compressa rivestita con film contiene bazedoxifene acetato equivalente a 20 mg di bazedoxifene.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido (mais) pregelatinizzato, sodio amido glicolato, sodio lauril sulfato, silice colloidale anidra, magnesio stearato, acido ascorbico, ipromellosa, titanio diossido (E171) e macrogol 400 (vedere paragrafo 2 "CONBRIZA contiene lattosio e sodio").

#### **Descrizione dell'aspetto di CONBRIZA e contenuto della confezione**

CONBRIZA è disponibile sotto forma di compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con inciso "WY20". La compressa è lunga circa 1,5 cm. Sono confezionate in blister di PVC/Aclar e sono disponibili in confezioni da 7, 28, 30, 84 o 90 compresse.

Non tutte le confezioni potrebbero essere in commercio.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore**

##### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

## **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### **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 A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

### **España**

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

### **France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

### **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 Polka 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

**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

**Kύπρος**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 81769

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu>