

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CONBRIZA 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra bazedoksifeno acetato, atitinkančio 20 mg bazedoksifeno.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 142,8 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Tabletė yra balta arba balkšva, kapsulės formos, dengta plėvele, vienoje pusėje įspausta „WY20“.

Tabletė yra maždaug 1,5 cm ilgio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Osteoporozės po menopauzės gydymas moterims, kurioms padidėjusi kaulų lūžių rizika. Įrodytas reikšmingas slankstelių lūžių dažnio sumažėjimas, veiksmingumas šlaunikaulio lūžiams nenustatytas.

Sprendžiant, ar pomenopauzinio amžiaus moteriai taikyti gydymą CONBRIZA, ar kitais vaistais, įskaitant estrogenus, reikia atsižvelgti į menopauzės simptomus, poveikį gimdai ir krūtų audiniams, taip pat į riziką bei naudą širdies ir kraujagyslių veiklai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama CONBRIZA dozė – viena tabletė per parą, vartojama bet kuriuo paros metu, valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Vartoti didesnes kaip 20 mg dozes nerekomenduojama, nes jos neparodė didesnio veiksmingumo, o didesnės dozės gali būti susijusios su papildoma rizika (žr. 5.1 skyrių).

Reikia papildomai vartoti kalcio ir (arba) vitamino D, jei per parą jų suvartojama nepakankamai.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Bazedoksifeno vartojimo pacientėms, kurioms yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, tyrimų atlikta nepakankamai. Tokias pacientes reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientėms, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Bazedoksifeno vartojimo saugumo ir veiksmingumo pacientėms, kurių kepenų veikla sutrikusi, tyrimų neatlikta. Tokių pacienčių gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bazedoksifenas nėra skirtas vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvūs arba anksčiau buvę venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir tinklainės venų trombozę.

CONBRIZA skirtas vartoti tik pomenopauzinio amžiaus moterims. Bazedoksifeno draudžiama vartoti vaisingo amžiaus moterims (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Kraujavimas iš gimdos dėl neaiškių priežasčių.

Endometriumo vėžio požymiai ar simptomai; duomenų apie vartojimo šios grupės pacientėms saugumą nepakanka.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

CONBRIZA nerekomenduojama vartoti moterims, kurioms yra padidėjusi venų tromboembolijos reiškinų rizika. CONBRIZA susijęs su venų tromboembolijos (VTE) rizikos padidėjimu. Klinikinių tyrimų duomenimis, pirmaisiais gydymo metais VTE pasireiškė dažniausiai, santykinė rizika, palyginti su placebo, buvo 2,69. Po 3 metų santykinė rizika buvo 1,63, po 5 metų tyrimo laikotarpio santykinė rizika buvo 1,50, po 7 metų santykinė rizika buvo 1,51 (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Klinikinių tyrimų metu rizikos veiksniai, susiję su VTE, buvo vyresnis amžius, nutukimas, imobilizavimas, operacija, didesnė trauma ir piktybinė liga. Prieš ilgalaikį imobilizavimą ir jo metu (pvz., pooperacinis gydymo laikotarpis, ilgalaikis lovos režimas) CONBRIZA vartojimą reikia nutraukti, atnaujinti vartojimą reikia tik pacientei pradėjus laisvai vaikščioti. Be to, CONBRIZA vartojančioms moterims reikia patarti ilgų kelionių metu periodiškai pajudėti.

Bazedoksifeno poveikio moterims, kurioms menopauzė neprasidėjusi, tyrimų neatlikta. Preparato saugumas moterims, kurioms menopauzė neprasidėjusi, nenustatytas, todėl gydymas bazedoksifenu šiai populiacijai nerekomenduojamas.

Duomenų apie endometriumo proliferaciją nėra. Kraujavimas iš gimdos gydymo CONBRIZA laikotarpiu nėra tikėtinas, todėl jam pasireiškus reikia atlikti nuodugnius tyrimus.

Bazedoksifeno poveikio moterims, kurioms nustatytas $> 300 \text{ mg/dl}$ ($> 3,4 \text{ mmol/l}$) trigliceridų kiekis, tyrimų neatlikta. Vartojant preparato, gali padidėti trigliceridų kiekis kraujo serume, todėl pacientės, kurioms nustatyta hipertrigliceridemija, reikia gydyti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

CONBRIZA vartojimo krūties vėžiu sergančioms moterims saugumo tyrimų neatlikta. Duomenų apie vartojimą kartu su preparatais, vartojamais ankstyvam ar pažengusiam krūties vėžiui gydyti, nėra. Todėl bazedoksifeno nerekomenduojama vartoti krūties vėžiui gydyti ar jo profilaktikai.

Bazedoksifeno poveikio pacientėms, kurioms yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, tyrimų atlikta nepakankamai. Tokias pacientes reikia gydyti atsargiai.

Pacienčių, kurių kepenų veikla sutrikusi, organizme plotas po koncentracijos priklausomai nuo laiko kreivė (angl. *AUC*) buvo 4,3 karto [vidutiniškai] didesnis, palyginti su kontrolinių grupių tiriamųjų. Tokių pacienčių gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

CONBRIZA sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atlikus 30 dienų trukmės tyrimą, nustatyta, kad bazedoksifenas padidino hormonus prijungiančių globulinių, įskaitant kortikosteroidus prijungiantį globuliną (angl. *CBG*), lytinius hormonus prijungiantį globuliną (angl. *SHBG*) ir tiroksiną prijungiantį globuliną (angl. *TBG*), kiekį.

Žarnyne ir kepenyse bazedoksifeno metabolizme dalyvauja uridino difosfato gliukuronosiltransferazės (UGT) fermentai (žr. 5.2 skyrių). Bazedoksifeno metabolizmas gali suaktyvėti kartu vartojant medžiagas, tokias kaip rifampicinas, fenobarbitalis, karbamazepinas ir fenitoinas, kurios, kaip žinoma, suaktyvina UGT fermentus. Šie preparatai gali mažinti sisteminę bazedoksifeno koncentraciją.

Bazedoksifeno metabolizme citochromo P450 (CYP) fermentai dalyvauja mažai arba visiškai nedalyvauja. Bazedoksifenas neindukuoja ir neslopina pagrindinių CYP izofermentų aktyvumo. Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad bazedoksifenas neturėtų sąveikauti su kartu vartojamais vaistiniais preparatais per CYP sąlygojamą metabolizmą.

Reikšmingos bazedoksifeno farmakokinetinės sąveikos su ibuprofenu, atorvastatinu, azitromicinu ar antacidiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksidų, nenustatyta. Remiantis tyrimų *in vitro* metu nustatytais bazedoksifeno jungimosi su kraujo plazmos baltymais savybėmis, vaistinio preparato sąveika su varfarinu, digoksinu ir diazepamu nėra tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

CONBRIZA skirtas vartoti tik pomenopauzinio amžiaus moterims. Vaisingo amžiaus moterims jo vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Duomenų apie bazedoksifeno vartojimą nėštumo metu nėra. Su triušiais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymas

Ar bazedoksifeno patenka į motinos pieną, nežinoma. CONBRIZA skirtas vartoti tik pomenopauzinio amžiaus moterims (žr. 4.3 skyrių). Žindymėms jo vartoti negalima.

Vaisingumas

Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CONBRIZA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta nepageidaujama reakcija – patologinis mieguistumas, todėl pacientės reikia informuoti apie galimą poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Pacientėms gali atsirasti regėjimo sutrikimo simptomų, pavyzdžiui: regėjimo aštrumo sutrikimas arba miglotas matymas. Jeigu atsiranda tokių simptomų, pacientės turi vengti vairavimo arba mechanizmų, kuriuos valdant būtinas tikslus vizualinis suvokimas, valdymo iki tol, kol simptomai išnyksta arba gydytojas nurodo, kad tai daryti yra saugu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

CONBRIZA saugumas buvo vertinamas atliekant du daugiacentrius, dvigubai aklus, atsitiktinių imčių, placebo ir aktyviu lyginamuoju preparatu kontroliuojamus III fazės klinikinius tyrimus: 7 492 tinkamos vertinti pomenopauzinio amžiaus moterys dalyvavo trejų metų trukmės osteoporozės gydymo tyrime (1 886 moterys vartojo 20 mg basedoksifeno dozę, 1 872 moterys vartojo 40 mg basedoksifeno dozę, 1 849 moterys vartojo raloksifeno, 1 885 moterys vartojo placebo) ir 1 583 tinkamos vertinti pomenopauzinio amžiaus moterys dalyvavo dvejų metų trukmės osteoporozės profilaktikos tyrime (321 moteris vartojo 10 mg basedoksifeno dozę, 322 moterys vartojo 20 mg basedoksifeno dozę, 319 moterų vartojo 40 mg basedoksifeno dozę, 311 moterų vartojo raloksifeno, 310 moterų vartojo placebo).

Dauguma klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dėl jų nutraukti gydymo nereikėjo.

Dvigubai aklų, atsitiktinių imčių tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios su vaistiniu preparatu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo karščio pylimas ir raumenų spazmai (įskaitant kojų mėšlungį).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiamoje lentelėje nurodyti saugumo duomenys pagrįsti tiek klinikinių tyrimų rezultatais, tiek spontaniinių poregistracinių pranešimų duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>Organų sistemų klasės</i>	<i>Labai dažni</i>	<i>Dažni</i>	<i>Nedažni</i>	<i>Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)</i>
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		
Nervų sistemos sutrikimai		Patologinis mieguistumas		
Akių sutrikimai			Tinklainės venų trombozė*	Regos sutrikimai / akių reiškiniai [#]
Širdies sutrikimai				Palpitacija
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas		Giliųjų venų trombozė*, paviršinis tromboflebitas	
<i>Organų sistemų klasės</i>	<i>Labai dažni</i>	<i>Dažni</i>	<i>Nedažni</i>	<i>Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)</i>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija*	
Virškinimo trakto sutrikimai		Burnos džiūvimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė, išbėrimas, niežėjimas		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai (įskaitant kojų mėšlungį)			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema			
Tyrimai		Padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjusi alaninaminotransferazės koncentracija, padidėjusi aspartataminotransferazės koncentracija		

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Osteoporozės gydymo klinikiniam tyrimui, kuriame dalyvavo 7 492 tinkamos vertinti tiriamosios (vidutinis amžius – 66 metai), basedoksifenu gydytoms moterims nustatyta padidėjusi venų tromboembolijos (giliųjų venų trombozės, plaučių embolijos ir tinklainės venų trombozės) rizika. Trejų metų tyrimo laikotarpiu 20 mg basedoksifeno dozę vartojusiųjų grupėje venų tromboembolijos atvejų dažnis buvo 2,86 per 1 000 moters metų, o placebo vartojusiųjų grupėje 1,76, o per 5 metų tyrimo laikotarpį 20 mg basedoksifeno dozę vartojusiųjų grupėje buvo 2,34, placebo vartojusiųjų grupėje 1,56. Dažnis per 1 000 moters metų per 7 metų tyrimo laikotarpį 20 mg basedoksifeno grupėje buvo 2,06, placebo grupėje – 1,36. Pirmaisiais gydymo metais VTE pasireiškė dažniausiai, santykinė rizika buvo 2,69. Po 3 metų santykinė rizika buvo 1,63, po 5 metų tyrimo laikotarpio santykinė rizika buvo 1,50, po 7 metų tyrimo laikotarpio santykinė rizika buvo 1,51 (žr. 5.1 skyrių). Taip pat gali pasireikšti kiti venų tromboembolijos reiškiniai.

#Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie kitokius nei tinklainės venų trombozė akių reiškinius. Buvo pranešta apie regėjimo aštrumo sumažėjimą, miglotą matymą, šviesos baimę, regėjimo lauko defektą, akių sausmę, akies voko edemą, blefarospazmą, akies skausmą ir akies patinimą. Šių reiškinių atsiradimo priežastys neaiškios. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus akių sutrikimo simptomams, jie kreiptųsi į gydytoją.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialaus priešnuodžio perdozavus nėra, gydymas turi būti simptominis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lytiniai hormonai ir lytinės sistemos modulatoriai, selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai, ATC kodas – G03XC02.

Veikimo mechanizmas

Basedoksifenas priklauso junginių, vadinamų selektyviais estrogenų receptorių modulatoriais (SERM), grupei. Basedoksifenas veikia ir kaip estrogenų receptorių agonistas, ir (arba) kaip jų blokatorius, priklausomai nuo ląstelių ir audinių tipo bei poveikio paskirties genų. Basedoksifenas slopina kaulų rezorbciją ir sumažina kaulų medžiagų apykaitos biocheminių žymenų kiekį iki prieš menopauzę buvusio lygio. Dėl šio poveikio kaulų remodelavimo procesui padidėja kaulų mineralų tankis (KMT), kuris savo ruožtu prisideda prie lūžių rizikos mažinimo. Gimdos ir krūtų audiniuose basedoksifenas visų pirma veikia kaip estrogenų receptorių blokatorius.

Klinikinis veiksmingumas

Basedoksifeno veiksmingumas buvo nustatytas atliekant du daugiacentrius, dvigubai aklus, atsitiktinių imčių, placebo ir aktyviu lyginamuoju preparatu kontroliuojamus III fazės tyrimus: 3 metų trukmės osteoporozės gydymo tyrimą ir 2 metų trukmės osteoporozės profilaktikos tyrimą.

Osteoporozės gydymo tyrimas

Osteoporozės gydymo tyrime 7 492 pomenopauzinio amžiaus moterys (50–85 metų, vidutinis amžius – 66 metai, vidutinis laikas nuo menopauzės pradžios – 19,5 metų) buvo gydomos bazedoksifenu (20 mg arba 40 mg paros doze), raloksifenu (60 mg paros doze) arba placebo, siekiant įvertinti naujų slankstelių lūžių dažnį per 3 metus (trejų metų pagrindinis tyrimas). Trejų metų pagrindinis tyrimas buvo du kartus pratęstas (du 2 metų dvigubai akli, placebo kontroliuojamieji pratęsimai), taigi bendra gydymo trukmė buvo 7 metai (7-erių metų tyrimas). Iš viso 3 146 tiriamosios toliau tęsė tyrimą pirmaisiais 2 pratęsimo metais (20 mg bazedoksifeno grupė: n = 1 047, 40/20 mg bazedoksifeno grupė: n = 1 041, placebo grupė: n = 1 058). Maždaug po 4 metų 40 mg bazedoksifeno dozė buvo sumažinta iki 20 mg dozės. Raloksifeno grupėje gydymas per pirmuosius 2 pratęsimo metus buvo nutrauktas. Iš viso 1 732 tiriamosios toliau tęsė tyrimą antraisiais 2 pratęsimo metais (20 mg bazedoksifeno grupė: n = 560, 40/20 mg bazedoksifeno grupė: n = 582, placebo grupė: n = 590). Visos tiriamosios turėjo vartoti 1 200 mg elementinio kalcio ir 400 TV vitamino D per parą.

Šiame tyrime daugiausia dalyvavo europidų rasės moterys (87,3 %), kurioms nustatyta osteoporozė be pradinio slankstelių lūžio (juosmens slankstelių [JS] arba šlaunikaulio kaklo [ŠK] KMT T lygmuo buvo nuo -2,5 iki -4) arba osteoporozė su ne mažiau kaip 1 lengvu pradiniu slankstelio lūžiu. Vidutinis JS ir ŠK T lygmuo pradinio vertinimo metu buvo atitinkamai -2,4 ir -1,7.

Po 3 metų gydymo pacientėms, gydytoms 20 mg bazedoksifeno doze (42 %), 40 mg bazedoksifeno doze (37 %), ar 60 mg raloksifeno doze (42 %), nustatytas reikšmingas naujo slankstelių lūžio dažnio sumažėjimas, palyginti su vartojusiomis placebo. Slankstelių lūžio dažnio sumažėjimas bazedoksifeno ar raloksifeno vartojusių tiriamųjų grupėse buvo panašus. Gydymo poveikis pacientėms, kurioms buvo pradinis slankstelių lūžis bei kurioms jų nebuvo, buvo panašus (1 lentelė).

1 lentelė. Bazedoksifeno poveikis slankstelių lūžių rizikai po 3 metų gydymo

	Tiriamųjų skaičius		Absoliutus rizikos sumažėjimas	Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)
	20 mg bazedoksifeno	Placebas		
Bendras tiriamųjų skaičius	n = 1 724	n = 1 741		
Tiriamųjų su nauju slankstelio lūžiu skaičius (%) ^a	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % ^b (11 %, 62 %)
Tiriamosios be pradinio lūžio	n = 757	n = 760		
Tiriamųjų su ≥ 1 nauju slankstelio lūžiu skaičius (%) ^a	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % ^c
Tiriamosios su ≥ 1 pradiniu lūžiu	n = 967	n = 981		
Tiriamųjų su ≥ 1 nauju slankstelio lūžiu skaičius (%) ^a	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % ^d (6 %, 68 %)

^a Kaplan-Meier analizės rezultatai

^b p reikšmė = 0,015

^c p reikšmė = 0,22

^d p reikšmė = 0,035

Po 5 gydymo metų naujų stuburo lūžių dažnis 20 mg bazedoksifeno grupėje (4,49 %), palyginti su placebo (6,82 %), išliko mažesnis, santykinės rizikos sumažėjimas 36 % (p = 0,014).

Po 7 gydymo metų naujų stuburo lūžių dažnis 20 mg bazedoksifeno grupėje (7,64 %), palyginti su placebo (9,90 %), išliko mažesnis, santykinės rizikos sumažėjimas 30 % (p = 0,022).

Su osteoporoze susijusių ne slankstelių lūžių dažnis 20 mg bazedoksifeno dozė (5,68 %), 60 mg raloksifeno dozė (5,87 %) ar placebo (6,26 %) vartojusių tiriamųjų grupėse buvo panašus. *Post-hoc* analizė parodė, kad lūžių tikimybė 10 metų laikotarpiu priklauso nuo pradinės lūžių rizikos. Vidutinė didesnių osteoporozinių lūžių tikimybė 10 metų laikotarpiu visai tyrimo populiacijai buvo 11 %.

Bazedoksifenu gydytoms tiriamosioms lūžių dažnis buvo susijęs su pradine lūžių rizika: kuo didesnė lūžių rizika, tuo didesnė gydymo bazedoksifenu nauda. Tiriamosioms, kurioms nustatyta 16 % arba didesnė lūžių tikimybė 10 metų laikotarpiu, bazedoksifeno vartojimas buvo susijęs su reikšmingu visų klinikinių lūžių rizikos sumažėjimu.

Post-hoc analizė parodė santykinės ne slankstelių lūžių rizikos sumažėjimą bazedoksifenu gydytoms tiriamosioms, kurioms nustatyta padidėjusi lūžių tikimybė. Tiriamosioms, kurioms nustatyta 20 % ar didesnė lūžių tikimybė ($n = 618$), ne slankstelių lūžių rizika bazedoksifeno vartojusiųjų grupėje sumažėjo 55 % (95 % PI: 18-76), palyginti su placebo vartojusia grupe.

JS dalies KMT padidėjimas 20 mg bazedoksifeno doze ar 60 mg raloksifeno doze, palyginti su placebo, gydytoms pacientėms buvo reikšmingas šeštą gydymo mėnesį (atitinkamai 1,02 % ir 1,29 %) ir išliko trečiaisiais gydymo metais (atitinkamai 1,32 % ir 2,08 %). Bazedoksifeno poveikis kitų skeleto vietų KMT buvo panašus. KMT padidėjimas, palyginti su placebo, per 5 gydymo bazedoksifenu metus išliko statistiškai reikšmingas visose skeleto vietose. Po 7 gydymo bazedoksifenu metų statistiškai išliko reikšmingas šlaunikaulio kaklo, šlaunikaulio gumburo ir viso šlaunikaulio KMT padidėjimas, palyginti su placebo. Juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas, palyginti su pradiniu, 7-taisiais metais 20 mg bazedoksifeno grupėje nebuvo statistiškai didesnis nei placebo grupėje.

Per daug sumažėjus kaulų masei ar įvykus slankstelių lūžiui, tiriamosios turėjo pasitraukti iš tyrimo. Toks pasitraukimas iš tyrimo buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis placebo vartojusiųjų grupėje (4 %) nei vartojusiųjų 20 mg bazedoksifeno dozę (2,8 %) ar 60 mg raloksifeno dozę (2,1 %) grupėse.

Osteoporozės profilaktikos tyrimas

Profilaktikos tyrimo metu (1 583 tiriamųjų, kurių vidutinis amžius – 58 metai, vidutinis laikas nuo menopauzės pradžios – 11 metų) buvo lyginamas bazedoksifeno (10 mg, 20 mg arba 40 mg paros dozės), raloksifeno (60 mg paros dozės) ir placebo poveikis KMT. Visos tiriamosios kasdien vartojo kalcio papildų, dauguma jų vartojo po 600 mg kalcio (pvz., Caltrate™) per parą, kai kurios – net po 1 200 mg per parą. Šiame tyrime dalyvavo tiriamosios, kurių JS arba ŠK KMT T lygmuo buvo ne mažesnis kaip -2,5. Vidutinis T lygmuo buvo nuo -0,6 iki -1,4, priklausomai nuo skeleto vietos.

20 mg bazedoksifeno dozę ar 60 mg raloksifeno dozę vartojusių pacienčių KMT išsilaikė, o placebo vartojusių pacienčių KMT reikšmingai sumažėjo. Palyginti su placebo, JS KMT padidėjimas vartojant 20 mg bazedoksifeno ar 60 mg raloksifeno buvo reikšmingas šeštą gydymo mėnesį (atitinkamai 1,14 % ir 1,26 %) ir išliko visus 2 gydymo metus (atitinkamai 1,41 % ir 1,49 %). Bazedoksifeno poveikis KMT kitose skeleto vietose buvo panašus.

Klinikinis saugumas

Kaulų histomorfometrijos ir kaulų medžiagų apykaitos įvertinimas

Atliekant osteoporozės gydymo tyrimą, kuriame dalyvavo 7 492 pomenopauzinio amžiaus moterys (vidutinis amžius – 66 metai), po maždaug 2 ar 3 gydymo metų, paskyrus žymintį fluorochromo, bazedoksifeno, raloksifeno ar placebo vartojusiųjų grupėse buvo paimta 121 kaulo biopsija iš klubakaulio skiauterės (iš 20 mg bazedoksifeno doze gydomos grupės – 28 biopsijos, iš 40 mg bazedoksifeno doze gydomos grupės – 29, iš 60 mg raloksifeno doze gydomos grupės – 32, iš placebo gydomos grupės – 32 biopsijos). Visų gydymo grupių kaulo biopsijos mėginio histologinis tyrimas parodė normalaus plokštelinio kaulinio audinio formavimąsi visoms gydomoms tiriamosioms. Nė vienas biopsijos mėginys nerodė jokių osteomalacijos, peritrabekulinės arba kaulų čiulpų fibrozės, toksinio poveikio ląstelėms ar nesubrendusio kaulinio audinio nė vienoje gydomoje grupėje.

Histomorfometriniu tyrimu nustatyta normali mineralizacija, kurią rodė normalus osteoido storis, normalus mineralizacijos vėlavimo laikas ir mineralinių medžiagų apozicijos greitis.

Atliekant osteoporozės gydymo tyrimą, nustatyta, kad 20 mg bazedoksifeno dozės ar 60 mg raloksifeno dozės vartojimas reikšmingai sumažino kaulų resorbcijos (C telopeptido) ir kaulų formavimosi (osteokalcino) žymenų kiekį serume, palyginti su placebo vartojimu. Tai rodo kaulų

medžiagų apykaitos sumažėjimą. Gydant basedoksifenu, nustatyta daugiau kaip 25 % C telopeptido ir osteokalcino kiekio sumažėjimo mediana, palyginti su pradiniais duomenimis. Panašus kaulų medžiagų apykaitos greičio sumažėjimas nustatytas atliekant osteoporozės profilaktikos tyrimą.

Poveikis lipidų metabolizmui bei širdies ir kraujagyslių sistemai

Atliekant osteoporozės gydymo tyrimą, po 3 gydymo 20 mg basedoksifeno doze ar 60 mg raloksifeno doze metų reikšmingai sumažėjo bendro cholesterolio bei mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio kiekis kraujyje ir reikšmingai padidėjo didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekis kraujyje, palyginti su placebo vartojimu. Procentinio bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio pokyčio, palyginti su pradiniais duomenimis, mediana vartojant 20 mg basedoksifeno dozę buvo atitinkamai -3,75 %, -5,36 % ir 5,10 %. Šie pokyčiai buvo panašūs kaip ir vartojant 60 mg raloksifeno. Poveikis trigliceridų kiekiui 20 mg basedoksifeno dozę ar 60 mg raloksifeno dozę vartojusių tiriamųjų grupėse buvo panašus į placebo grupės. Toks poveikis lipidams išsilaiškė 7 gydymo metus. Osteoporozės profilaktikos tyrimas parodė panašų preparatų poveikį lipidų kiekiui. Šių pokyčių klinikinė reikšmė nenustatyta.

Osteoporozės gydymo tyrimo, kuriame dalyvavo 7 492 tiriamosios (vidutinis amžius = 66 metai), duomenimis, basedoksifenu gydytoms moterims padidėjo VTE rizika (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija ir tinklainės venų trombozė) (žr. 4.8 skyrių). Didžiausias VTE dažnis 1 000 moters stebėjimo metų stebėtas pirmaisiais metais: 20 mg basedoksifeno grupėje 4,64, o placebo grupėje 1,73 (santykinė rizika 2,69). Dažnis 1000 moters metų trečiaisiais metais 20 mg basedoksifeno grupėje buvo 2,86, o placebo grupėje 1,76 (santykinė rizika 1,63). Dažnis 1000 moters metų penktaisiais metais 20 mg basedoksifeno grupėje buvo 2,34, o placebo grupėje 1,56 (santykinė rizika 1,50). Dažnis per 1 000 moters metų po 7 metų 20 mg basedoksifeno grupėje buvo 2,06, placebo grupėje – 1,36 (santykinė rizika 1,51).

Cerebrovaskulinis poveikis

Trejų metų pagrindinio tyrimo metu išeminio insulto dažnis 1000 moters metų 20 mg basedoksifeno (1,98) ir placebo (2,2) grupėse buvo panašus ir didesnis 40 mg basedoksifeno grupėje (2,72). Praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio (PSIP) dažnis 1000 moters metų 20 mg basedoksifeno (1,1) ir placebo (0,88) grupėse buvo panašus ir didesnis 40 mg basedoksifeno grupėje (1,59).

Po 5 gydymo metų išeminio insulto dažnis 1 000 moters metų 20 mg basedoksifeno (1,87) ir placebo (2,02) grupėse buvo panašus. PSIP dažnis 1 000 moters metų 20 mg basedoksifeno grupėje buvo didesnis (0,94), palyginti su placebo (0,62).

Išeminio insulto dažnis 1 000 moters metų po 7 metų gydymo 20 mg basedoksifeno (1,78) ir placebo (1,78) grupėse buvo toks pat. PSIP dažnis 1 000 moters metų 20 mg basedoksifeno grupėje buvo didesnis (0,96), palyginti su placebo (0,55).

Poveikis gimdai

Osteoporozės gydymo tyrimo metu po 2 metų atlikta transvaginalinė ultrasonografija (TVU) parodė minimalius endometriumo storio pokyčius placebo (-0,08 mm, n = 131), 20 mg basedoksifeno dozę (-0,07 mm, n = 129) ar 60 mg raloksifeno dozę (0,16 mm, n = 110) vartojusiųjų grupėse. Po 3 metų 20 mg basedoksifeno dozę vartojusioms tiriamosioms nenustatyta nė vieno endometriumo vėžio atvejo, nustatytas 1 endometriumo hiperplazijos atvejis (0,1 %). 60 mg raloksifeno dozę vartojusioms tiriamosioms nustatytas 1 endometriumo vėžio atvejis (0,1 %), 1 sarkomos atvejis (0,1 %) ir 1 endometriumo hiperplazijos atvejis (0,1 %). Placebo vartojusioms tiriamosioms nustatyti 3 endometriumo vėžio atvejai (0,2 %) ir 1 endometriumo hiperplazijos atvejis (0,1 %). Iki 36 mėnesio endometriumo polipų nustatyta 10 tiriamųjų, vartojusių 20 mg basedoksifeno dozę, 17 tiriamųjų, vartojusių 60 mg raloksifeno dozę, ir 11 tiriamųjų, vartojusių placebo.

Po 5 gydymo metų, gimdos gleivinės storis 20 mg basedoksifeno grupėje nepakitęs ir buvo panašus į placebo grupės. Gimdos gleivinės vėžio atvejų 20 mg basedoksifeno grupėje nebuvo, palyginti su 6 atvejais placebo grupėje ($p < 0,05$).

Po 7 gydymo metų, gimdos gleivinės storis 20 mg bazedoksifeno grupėje nepakito ir išliko panašus į placebo grupės. Gimdos gleivinės vėžio atvejų 20 mg bazedoksifeno grupėje nebuvo, palyginti su 7 atvejais placebo grupėje ($p < 0,008$).

Osteoporozės profilaktikos tyrimo metu po 2 metų atlikta TVU parodė minimalius endometriumo storio pokyčius, palyginti su pradiniais duomenimis, placebo (-0,24 mm, $n = 154$), 20 mg bazedoksifeno dozę (-0,06 mm, $n = 158$) ar 60 mg raloksifeno dozę (0,01 mm, $n = 154$) vartojusiųjų grupėse. Bazedoksifeno arba raloksifeno vartojusioms tiriamosioms nenustatyta nė vieno hiperplazijos arba piktybinės endometriumo ligos atvejo.

Poveikis krūtims

Osteoporozės gydymo tyrimo metu po 3 metų su krūtimis susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis bazedoksifeno ar placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašus. Nustatyti 5 krūties vėžio atvejai per 4 591 asmens stebėjimo metus 20 mg bazedoksifeno dozę vartojusiųjų grupėje (1,09 / 1 000), 7 krūties vėžio atvejai per 4 526 asmens stebėjimo metus 60 mg raloksifeno vartojusiųjų grupėje (1,55 / 1 000) ir 8 krūties vėžio atvejai per 4 604 asmens stebėjimo metus placebo grupėje (1,74 / 1 000). Po 5 gydymo metų 20 mg bazedoksifeno grupėje buvo 9 krūties vėžio atvejai (1,40 per 1000 moters metų), o placebo grupėje 10 atvejų (1,56 per 1 000 moters metų). Po 7 gydymo metų 20 mg bazedoksifeno grupėje buvo 13 krūties vėžio atvejų (1,78 per 1 000 moters metų), o placebo grupėje – 11 atvejų (1,50 per 1 000 moters metų).

Osteoporozės profilaktikos tyrimo metu su krūtimis susijusių nepageidaujamų reiškinių (krūtų jautrumas, skausmas, krūties vėžys, gerybinė krūties neoplazma) dažnis 20 mg bazedoksifeno dozę ar 60 mg raloksifeno dozę vartojusiųjų grupėse buvo panašus į placebo grupės.

Krūtų audinio tankio tyrimo, kuris buvo papildomas osteoporozės gydymo tyrime duomenimis, 24-tą mėnesį mamografijos metu buvo išmatuotas 444 moterų po menopauzės (vidutinis amžius = 59 metai), sergančių osteoporoze, krūtų audinio tankis visose 4 gydymo grupėse. Vidutinis mamografijos metu išmatuotas krūtų audinio tankio pokytis 20 mg bazedoksifeno grupėje reikšmingai sumažėjo, palyginti su pradiniu (-1,45 procentinių punktų, $p < 0,05$), o placebo grupėje pokyčių nepastebėta (-0,15 procentinių punktų).

Poveikis skydliaukės ir kiaušidžių piktybiniams navikams

Osteoporozės gydymo tyrimo, kuriame dalyvavo 7 492 moterys po menopauzės (vidutinis amžius – 66 metai), duomenimis, po 7 metų gydymo 1 886 tiriamųjų, kurios buvo gydytos bazedoksifenu (20 mg), grupėje buvo diagnozuoti 5 skydliaukės vėžio atvejai (0,69 per 1 000), o 1 885 tiriamųjų, kurios vartojo placebo, grupėje buvo diagnozuotas 1 skydliaukės vėžio atvejis (0,14 per 1 000). Gydymo 40 mg doze grupėje iki 5 gydymo metų skydliaukės vėžio atvejų nebuvo.

Osteoporozės gydymo tyrimo, kuriame dalyvavo 7 492 moterys po menopauzės (vidutinis amžius – 66 metai), duomenimis, po 7 metų gydymo 1 886 tiriamųjų, kurios buvo gydytos bazedoksifenu (20 mg), grupėje buvo diagnozuoti 5 kiaušidžių vėžio atvejai (0,69 per 1 000), o 1 885 tiriamųjų, kurios vartojo placebo, grupėje buvo diagnozuota 0 kiaušidžių vėžio atvejų. Gydymo 40 mg doze grupėje iki 5 gydymo metų buvo diagnozuotas vienas kiaušidžių vėžio atvejis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikoms pomenopauzinio amžiaus moterims, kurioms menopauzė prasidėjo natūraliai arba kurioms buvo atlikta bilateralinė ovariectomija, ambulatoriškai vartojusioms kartotines dozes, nustatyti vidutiniai bazedoksifeno farmakokinetikos parametrai apibendrinti 2 lentelėje.

2 lentelė. Vidutiniai $\pm$ SN bazedoksifeno farmakokinetikos parametrai ($n = 23$)

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

Absorbcija

Bazedoksifenas greitai absorbuojamas, $t_{\max}$ yra maždaug 2 valandos. Po vienkartinę 0,5–120 mg dozių ar kartotinių 1–80 mg dozių vartojimo koncentracijos kraujo plazmoje didėjimas yra tiesinis. Absoliutus bazedoksifeno biologinis prieinamumas yra maždaug 6 %.

Vartojant vienkartinę 20 mg bazedoksifeno dozę su labai riebiu maistu, $C_{\max}$ ir AUC padidėjo atitinkamai 28 % ir 22 %. Papildomo tyrimo, kurio metu buvo vertinamas įprastinio vidutiniškai riebaus maisto poveikis bazedoksifeno farmakokinetikai esant pusiausvyrinei koncentracijai, duomenimis, $C_{\max}$ ir AUC padidėjo atitinkamai 42 % ir 35 %, kai 20 mg bazedoksifeno buvo vartojama valgio metu. Kadangi šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais, bazedoksifeną galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Pasiskirstymas

Suleidus 3 mg bazedoksifeno dozę į veną, pasiskirstymo tūris yra $14,7 \pm 3,9$ l/kg. *In vitro* prie kraujo plazmos baltymų prisijungė daug (98 %–99 %) bazedoksifeno.

Biotransformacija

Bazedoksifeno metabolizmas pomenopauzinio amžiaus moterų organizme nustatinėtas išgėrus 20 mg radioaktyviu izotopu žymėto bazedoksifeno. Bazedoksifeno moterų organizme metabolizuojama daug. Svarbiausias metabolizmo būdas yra gliukuroninimas. Citochromo P450 vykdomu metabolizmu metabolizuojama mažai arba visai nemetabolizuojama. Pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas yra bazedoksifeno-5-gliukuronidas. Šio gliukuronido koncentracija yra maždaug 10 kartų didesnė už nepakitusios veikliosios medžiagos koncentraciją plazmoje.

Eliminacija

Bazedoksifeno pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30 valandų. Preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi iki antrosios savaitės. Menamas išgerto bazedoksifeno klirensas yra maždaug 4–5 l/h/kg. Didžioji dalis radioaktyviuoju izotopu žymėto bazedoksifeno pašalinama su išmatomis, mažiau kaip 1 % dozės pašalinama su šlapimu.

Specialių grupių pacientai

Kepenų funkcijos sutrikimas

Buvo palyginta vienkartinės 20 mg bazedoksifeno dozės farmakokinetika pacienčių, kurių kepenų funkcija sutrikusi [*Child-Pugh* A klasė ($n = 6$), B klasė ($n = 6$) ar C klasė ($n = 6$)], ir pacienčių, kurių kepenų veikla normali ($n = 18$), organizme. Palyginti su kontrolinės grupės tiriamosiomis, pacienčių, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme AUC padidėjo vidutiniškai 4,3 karto. Tolesnių vartojimo saugumo ir veiksmingumo pacientėms, sergančioms kepenų nepakankamumu, tyrimų neatlikta. Tokių pacienčių gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių duomenų ($n = 5$) apie farmakokinetiką pacienčių, kurioms yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), yra mažai. Šioms tiriamosioms buvo skirta vienkartinė 20 mg bazedoksifeno dozė. Nereikšmingas bazedoksifeno kiekis išsiskyrė su šlapimu. Inkstų veiklos sutrikimas turėjo silpną arba neturėjo jokio poveikio bazedoksifeno farmakokinetikai, todėl dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

Vienkartinės 20 mg bazedoksifeno dozės farmakokinetika buvo vertinama atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo 26 sveikos pomenopauzinio amžiaus moterys. Palyginti su 51–64 metų amžiaus moterimis ($n = 8$), 65–74 metų moterų ($n = 8$) organizme AUC padidėjo 1,5 karto, > 75 metų moterų ($n = 8$) organizme – 2,3 karto. Šį padidėjimą tikriausiai lėmė su amžiumi susiję kepenų veiklos pokyčiai. Atsižvelgiant į amžių, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Bazedoksifeno farmakokinetikos vaikų ir paauglių organizme tyrimų neatlikta.

Rasė

Nuo etninės grupės priklausomų farmakokinetikos skirtumų nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su triušiais atlikti tyrimai parodė, kad nuo tokių dozių, kurios vaikingai patelei darė toksinį poveikį, t. y., $\geq 0,5$ mg/kg kūno svorio per parą (1,5 karto viršijančių ekspoziciją žmogaus organizme), buvo persileidimo atvejų bei padidėjo vaisiaus širdies (skilvelio pertvaros defektas) ir skeleto sistemos (uždelsta osifikacija, deformuoti ar iškrypę kaulai, ypač stuburo ir kaukolės) anomalijų dažnis. Vaikingoms žiurkėms, vartojusioms toksinį poveikį joms darančias dozes, t. y., ≥ 1 mg/kg kūno svorio per parą ($\geq 0,3$ karto viršijančias ekspoziciją žmogaus organizme), sumažėjo gyvų vaisių skaičius ir (arba) vaisiaus kūno svoris. Vaisiaus vystymosi anomalijų nenustatyta.

Prieš poruojantis su negydytais patiniais ir poravimosi metu, žiurkių patelėms buvo skiriamos 0,3–30 mg/kg kūno svorio paros dozės (0,03–8 kartus viršijančios ekspoziciją žmogaus organizme). Visose bazedoksifenu gydytose patelių grupėse nustatytas nepageidaujamas poveikis rujos ciklams ir vaisingumui.

Gydymo bazedoksifenu poveikis kaulams, gimdai ir pieno liaukoms buvo vertinamas žiurkėms (0,15–1,5 mg/kg kūno svorio paros dozės) ir beždžionėms [*Cynomolgus macaques*] (0,2–25 mg/kg kūno svorio paros dozės), kurioms pašalintos kiaušidės. Žiurkėms maždaug vienerių metų trukmės gydymas bazedoksifenu dalinai apsaugojo nuo kiaušidžių pašalinimo pasekmių daugeliui skeleto rodiklių (kaulų mineralų kiekiui, kaulų mineralų tankiui ir architektūrai). Taip pat sumažėjo visos gimdos svoris, palyginti su negydytais gyvūnais, histologiniu tyrimu nenustatyta jokių arba nustatyti nežymūs skirtumai, palyginti su negydytais kontrolinių grupių gyvūnais. KMT tyrimais nustatyta, kad beždžionėms 18 mėnesių trukmės gydymas bazedoksifenu padėjo dalinai išsaugoti tankiosios ir akytosios kaulinės medžiagos masę. Dalinį kaulų masės išsaugojimą lėmė dėl kiaušidžių pašalinimo sustiprėjusios kaulų medžiagų apykaitos sumažėjimas, kurį rodė biocheminiai kaulų medžiagų apykaitos žymenys bei tankiosios ir akytosios kaulinės medžiagos histomorfometriniai rodikliai. Svarbu, kad abiems gyvūnų rūšims bazedoksifenas neturėjo kenksmingo poveikio kaulų kokybei. Kaip ir graužikams, beždžionėms gydymas bazedoksifenu sukėlė gimdos ir pieno liaukų atrofiją, kitų histologinių skirtumų, palyginti su negydytais gyvūnais, nenustatyta.

Kartotinių dozių tyrimai su graužikais ir *cynomolgus* beždžionėmis, kurių ciklai buvo normalūs, parodė ženklų kiaušidžių folikulų augimo stimuliavimą ir ovuliacijos nebuvimą. Tai sąlygojo iš dalies hemoraginių kiaušidžių cistų atsiradimą bei ženklų estradiolio kiekio padidėjimą. Šio bazedoksifeno farmakologinio poveikio galima tikėtis ikimenopauzinio amžiaus moterims, tačiau pomenopauzinio amžiaus moterims jis laikomas kliniškai nereikšmingu.

6 mėnesių trukmės kancerogeniškumo tyrimai su transgeninėmis pelėmis parodė padažnėjusius gerybinių kiaušidžių grūdėtųjų ląstelių navikų atvejus pelių patelėms, kurioms buvo duodama 150 ar 500 mg/kg kūno svorio paros dozė. Šių grupių gyvūnų organizme bazedoksifeno sisteminė ekspozicija (AUC) buvo 35 ir 69 kartus didesnė nei pomenopauzinio amžiaus moterų, 14 dienų vartojusių 20 mg dozę per parą.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis parodė padažnėjusius gerybinių kiaušidžių grūdėtųjų ląstelių navikų atvejus žiurkių patelėms, kurių ėdale preparato koncentracija buvo 0,03 % ar 0,1 %. Šių grupių gyvūnų organizme bazedoksifeno sisteminė ekspozicija (AUC) buvo 2,6 karto ir 6,6 karto didesnė nei pomenopauzinio amžiaus moterų, 14 dienų vartojusių 20 mg dozę per parą.

Gerybinius kiaušidžių grūdėtųjų ląstelių navikus pelių ir žiurkių patelėms, kurioms buvo duodama bazedoksifeno, lemia *SERM* klasės poveikis, susijęs su jo farmakologiniu poveikiu graužikams, kurie

gydomi reprodukcinio amžiaus laikotarpiu, kai jų kiaušidės veikia ir reaguoja į stimuliaciją hormonais.

Atliekant eilę tyrimų, įskaitant *in vitro* bakterijų grįžamosios mutacijos tyrimą, *in vitro* žinduolių ląstelių tiesioginės mutacijos tyrimą L5178Y pelių limfomos ląstelių timidino kinazės (TK±) lokuse, *in vitro* chromosomų aberacijos tyrimą su kininio žiurkėno kiaušidžių (angl. *CHO*) ląstelėmis ir *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, genotoksinio ar mutageninio basedoksifeno poveikio nenustatyta.

Žiurkių patinams basedoksifenas sukėlė kortikomeduliarinę nefrokalcinozę ir pasunkino spontanine lėtinę progresuojančią nefropatiją (LPN). Šlapimo rodikliai buvo patologiškai pakitę. Ilgalaikių tyrimų metu nuo visų tirtų dozių atsirado inkstų navikų (adenoma ir karcinoma), kuriuos tikriausiai sukėlė šis lėtinis inkstų pažeidimas. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas parodė, kad žiurkių patinų ir patelių, kurių ėdale basedoksifeno koncentracija buvo 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % arba 0,1 %, organizme ekspozicija pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m²) buvo atitinkamai maždaug nuo 0,6 iki 23 kartų ir nuo 0,9 iki 31 karto didesnė už atsirandančią žmogaus, vartojančio 20 mg dozę, organizme. Kadangi lėtinę progresuojanti nefropatija ir kortikomeduliarinė nefrokalcinozė tikriausiai yra žiurkėms būdingos nefropatijos formos, šie duomenys gydant žmogų turbūt nėra reikšmingi.

18 mėnesių trukmės veiksmingumo kaulams tyrimas su vyresnėmis *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms buvo pašalintos kiaušidės, parodė, kad beždžionių, oraliniu būdu vartojusių 0, 0,2, 0,5, 1, 5 arba 25 mg/kg kūno svorio basedoksifeno paros dozę, organizme ekspozicija pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m²) buvo maždaug nuo 0,2–24 kartų didesnė už atsirandančią žmogaus, vartojančio 20 mg dozę, organizme. Šio tyrimo metu nustatyta inkstų ląstelių karcinomų atvejų. Šie navikai traktuojami kaip spontatinės inkstų ląstelių karcinomos, kurios pasireiškia beždžionėms ir neturėtų būti reikšmingi žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozės monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolą
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Natrio laurilsulfatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas
Askorbo rūgštis

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 400

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dėžutė, kurioje yra 7, 28, 30, 84 arba 90 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į PVC/Aclar lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. balandžio 17 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. balandžio 17 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CONBRIZA 20 mg plėvele dengtos tabletės
bazedoksifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra bazedoksifeno acetato, atitinkančio 20 mg bazedoksifeno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CONBRIZA

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CONBRIZA 20 mg plėvele dengtos tabletės
bazedoksifenas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

CONBRIZA 20 mg plėvele dengtos tabletės bazedoksifenas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4. skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CONBRIZA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CONBRIZA
3. Kaip vartoti CONBRIZA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CONBRIZA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CONBRIZA ir kam jis vartojamas

CONBRIZA sudėtyje yra veikliosios medžiagos bazedoksifeno, kuris yra vaistas, priklausantis nehormoninių vaistų, vadinamų selektyviais estrogenų receptorių modulatoriais (SERM), grupei. Jis vartojamas menopauzinio amžiaus moterų osteoporozei gydyti, jeigu joms yra padidėjusi lūžių rizika. Preparatas veikia lėtindamas arba stabdydamas šių moterų kaulų retėjimą. Šio vaisto negalima vartoti vyrų osteoporozei gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant CONBRIZA

CONBRIZA vartoti negalima

- jeigu yra alergija bazedoksifenai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra arba buvo kraujo krešulių (pvz., kojų, plaučių ar akių kraujagyslėse);
- jeigu esate arba dar galite tapti nėščia; vartojamas nėštumo metu šis vaistas gali pakenkti Jūsų vaisiui;
- jeigu dėl neaiškių priežasčių Jums kraujuoja iš makšties. Tai turi ištirti gydytojas;
- jeigu Jums nustatytas aktyvus gimdos vėžys.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti CONBRIZA.

- nes šis vaistas gali padidinti kraujo krešulių formavimosi riziką. Labai retai šie krešuliai gali sukelti sunkių sveikatos sutrikimų, neįgalumą ar mirtį. Pasikalbėkite su gydytoju, kad sužinotumėte, ar Jums yra padidėjusi kraujo krešulių rizika;
- jeigu kurią laiką esate imobilizuota (negalite judėti), pvz., sėdite neįgaliųjų vežimėlyje, ilgą laiką turite sėdėti arba turite gulėti lovoje, kol pasveiksite po operacijos ar ligos. Važiuodama į ilgas keliones, turite reguliariai pasivaikščioti arba pamankštinti blauzdas ir pėdas. Tai būtina dėl to, kad ilgą laiką sėdint toje pačioje padėtyje gali sutrikti kraujotaka ir padidėti kraujo krešulių

formavimosi rizika. Jeigu imobilizavimas reikalingas ilgesnį laiką arba Jums numatoma atlikti operaciją, svarbu pasikalbėti su gydytoju apie tai, kaip galima sumažinti kraujotakos formavimosi riziką;

- jeigu esate priešmenopauzinio amžiaus. CONBRIZA poveikio tyrimai atlikti tik menopauzinio amžiaus moterims, todėl Jums preparato vartoti nerekomenduojama;
- jeigu anksčiau Jums buvo padidėjęs trigliceridų (kraujyje aptinkamų riebalų) kiekis;
- jeigu turite kepenų arba sunkių inkstų sutrikimų;
- jeigu vartojant CONBRIZA pastebėjote bet kokią kraujavimą iš makšties, turite pasikalbėti su gydytoju;
- jeigu sergate krūties vėžiu, nes šia liga sergančioms moterims šio vaisto vartojimo patirties nepakanka.

Dėl aukščiau nurodytų priežasčių šis vaistas Jums gali netikti. Jei Jums tinka bent viena iš aukščiau išvardytų būklių, prieš vartodama preparatą, pasikalbėkite su gydytoju.

Kiti vaistai ir CONBRIZA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

CONBRIZA skirtas vartoti tik pomenopauzinio amžiaus moterims. Preparato negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios arba dar gali susilaukti vaikų. Nevartokite šio vaisto, jeigu maitinate krūtimi, nes nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu vartodama šį vaistą jaučiatės mieguista, turite vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Galite pastebėti, kad vartojant šį vaistą, sutriko Jūsų regėjimas, pavyzdžiui: matote lyg per miglą. Jeigu taip atsitiko, turite vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus iki tol, kol gydytojas pasakys, kad tai daryti yra saugu.

CONBRIZA sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CONBRIZA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Preparatą reikia vartoti tiek laiko, kiek gydytojo nurodyta. Norint, kad šis vaistas gydytų osteoporozę, preparatą būtina vartoti kasdien.

- Rekomenduojama dozė yra viena tabletė per parą, vartojama per burną. Vartojant daugiau kaip vieną tabletę, veiksmingumas nepadidėja, bet gali atsirasti papildoma rizika.
- Tabletę galite vartoti bet kuriuo paros metu, valgant ar nevalgus.
- Šį vaistą reikia vartoti su pakankamu kalcio ir vitamino D kiekiu. Kreipkitės į gydytoją, kad paaiškintų, ar su maistu gaunate pakankamai kalcio bei vitamino D ir ar Jums reikia vartoti kalcio bei vitamino D papildų. Jeigu vartojate kalcio ir (arba) vitamino D papildų, juos galima vartoti vienu metu su šiuo preparatu.

Ką daryti pavartojus per didelę CONBRIZA dozę?

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug CONBRIZA tablečių nei

reikia.

Pamiršus pavartoti CONBRIZA

Pamiršę pavartoti tabletę, vartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Tačiau jeigu jau bus beveik metas vartoti kitą šio vaisto dozę, pamirštą dozę praleiskite ir kitą dozę gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti CONBRIZA

Jeigu nusprendėte nutraukti šio vaisto vartojimą, prieš baigdami paskirtą gydymo kursą, pirmiausia pasikalbėkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių) **šalutinis poveikis**
Nutraukite CONBRIZA vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu atsiranda krešulių susiformavimo požymių kojose arba plaučiuose, pavyzdžiui, skausmingas kojų patinimas ir paraudimas, staigus skausmas krūtinėje arba kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu atsiranda kraujo krešulių susiformavimo požymių akyse (tinklainės venose), pvz., regėjimo viena akimi sutrikimas, regos sutrikimas arba miglotas regėjimas ir apakimas viena akimi.
- jeigu pasireiškė kuris nors poveikis, išvardytas skyrelyje „**CONBRIZA vartoti negalima**“.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- jeigu pasireiškia kitų su akimis ir (arba) regėjimu susijusių reiškinių (matote kibirkštis arba šviesos blyksnius, susiaurėja regėjimo laukas ir tinsta akys arba vokai).

Kitas šalutinis poveikis

Kai kuriems CONBRIZA vartojantiems pacientams pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- raumenų spazmai (įskaitant kojų mėšlungį);
- karščio pylimas
- rankų, pėdų ir blauzdų patinimas (periferinė edema).

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- alerginė reakcija (įskaitant padidėjusį jautrumą ir dilgėlinę);
- išbėrimas, niežulys;
- burnos džiūvimas;
- padidėjęs trigliceridų (kraujyje aptinkamų riebalų) kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis;
- mieguistumas.

Dažnis nežinomas (negali būti nustatytas remiantis turimais duomenimis):

- stiprus bei greitas širdies plakimas (kai juntamas širdies plakimas)

- akių sausumas, akių skausmas, regos aštrumo sumažėjimas, regos sutrikimas, blefarospazmas (nenormalus, nevalingas mirksėjimas arba akių vokų spazmai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CONBRIZA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CONBRIZA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bazedoksifenas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra bazedoksifeno acetato, atitinkančio 20 mg bazedoksifeno.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų), karboksietilkrakmolo natrio druska, natrio laurilsulfatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, askorbo rūgštis, hipromeliozė, titano dioksidas (E171) ir makrogolis 400 (žr. 2 skyrių „CONBRIZA sudėtyje yra laktozės ir natrio“).

CONBRIZA išvaizda ir kiekis pakuotėje

CONBRIZA yra baltos arba balkšvos, kapsulės formos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „WY20“. Tabletės yra maždaug 1,5 cm ilgio. Tabletės supakuotos į PVC/Aclar lizdines plokšteles. Pakuotėje yra 7, 8, 30, 84 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu/>.