I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CONBRIZA 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur bazedoksifēna acetātu, kas atbilst 20 mg bazedoksifēna (*bazedoxifene*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 142,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta vai gandrīz balta kapsulas formas apvalkotā tablete, kurai vienā pusē iespiests „WY20”. Tablete ir aptuveni 1,5 cm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CONBRIZA ir indicēta osteoporozes ārstēšanai sievietēm ar pastiprinātu kaulu lūzumu risku postmenopauzē. Ir pierādīts, ka, lietojot šīs zāles, ievērojami retāk notiek mugurkaula skriemeļu lūzumi, ietekme uz gūžas kaula lūzumiem nav noteikta.

Izvēloties CONBRIZA vai citu terapiju, tai skaitā estrogēnus, katrai sievietei pēcmenopauzē jānovērtē menopauzes simptomi, zāļu ietekme uz dzemdes un krūšu audiem, kā arī kardiovaskulārie riski un ieguvumi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā CONBRIZA deva ir viena tablete vienu reizi dienā jebkurā dienas laikā, ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Devas, lielākas par 20 mg, netiek rekomendētas, jo nav uzskatāma efektivitātes pieauguma, un augstākas devas var tikt saistītas ar papildu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja kalcijs un/vai D vitamīns ikdienā netiek lietots pietiekami, tie jālieto papildus.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi
Bazedoksifēna iedarbība pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīta pietiekami; šajā populācijā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi
Pacientēm ar aknu darbības traucējumiem bazedoksifēna drošums un efektivitāte nav pētīta; zāļu lietošana šajā populācijai nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecākas pacientes
Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Bazedoksifēns nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Akūta venoza trombembolija vai venoza trombembolija anamnēzē, arī dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnas tromboze.

CONBRIZA paredzēta lietošanai tikai sievietēm postmenopauzē. Bazedoksifēnu nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Neskaidras izcelsmes dzemdes asiņošana.

Pacientes ar endometrija audzēja pazīmēm vai simptomiem; zāļu drošums šajā pacienšu grupā nav pietiekami pētīts.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CONBRIZA lietošana nav ieteicama sievietēm, kurām ir paaugstināts venozās trombembolijas risks. CONBRIZA lietošana ir saistīta ar paaugstinātu venozās trombembolijas (VTE) risku. Klīniskajos pētījumos visaugstākais VTE koeficients tika novērots pirmajā terapijas gadā ar relatīvo risku 2,69, salīdzinājumā ar placebo. Pēc 3 gadiem relatīvais risks bija 1,63 un pēc 5 pētījuma gadu perioda relatīvais risks bija 1,50; pēc 7 gadiem relatīvais risks bija 1,51 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos tika konstatēti šādi ar VTE saistīti riska faktori: liels vecums, aptaukošanās, imobilizācija, operācija, nopietna trauma un ļaundabīgs audzējs. Pirms ilgstošas imobilizācijas un tās laikā (piem., atveseļošanās periodā pēc operācijas, ilgstoša gultas režīma laikā) CONBRIZA lietošana jāpārtrauc, un ārstēšana jāatsāk tikai tad, kad paciente ārstējas tikai ambulatoriski. Turklāt sievietēm, kuras lieto CONBRIZA, ilgstošu ceļojumu laikā jāiesaka periodiski izkustēties.

Bazedoksifēna lietošana nav pētīta sievietēm premenopauzē. Tā lietošanas drošums sievietēm premenopauzē nav noteikts, un šajā populācija tā lietošana nav ieteicama.

Nav pierādījumu, kas apstiprinātu endometrija proliferāciju. CONBRIZA lietošanas laikā nevajadzētu būt nekādai dzemdes asiņošanai, bet, ja tāda rodas, jānoskaidro cēlonis.

Bazedoksifēna lietošana nav pētīta sievietēm ar triglicerīdu koncentrāciju >300 mg/dl (>3,4 mmol/litrā). Tas var paaugstināt seruma triglicerīdu koncentrāciju, tādēļ pacientēm ar zināmu hipertrigliceridēmiju jāievēro piesardzība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CONBRIZA lietošanas drošums nav pētīts pacientēm ar krūts vēzi. Nav pieejami dati par vienlaicīgu lietošanu ar līdzekļiem, kas paredzēti agrīna vai progresējoša krūts vēža ārstēšanai. Tādēļ bazedoksifēnu nav ieteicams lietot krūts vēža ārstēšanai vai profilaksei.

Bazedoksifēns nav pietiekami pētīts pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem; šajā populācijai jāievēro piesardzība.

Pacientēm ar aknu darbības traucējumiem zemlīknes laukums (AUC) palielinājās 4,3 reizes (vidēji) salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientēm. Lietošana šajā populācijai nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

CONBRIZA satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

30 dienu pētījumā bazedoksifēns palielināja hormonu saistošo globulīnu, tai skaitā kortikosteroīdu saistošā globulīna (*corticosteroid-binding globulin,* CBG), dzimumhormonu saistošā globulīna (*sex hormone-binding globulin,* SHBG) un tiroksīnu saistošā globulīna (*thyroxine-binding globulin,* TBG), koncentrāciju.

Bazedoksifēnu metabolizē uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmi zarnu traktā un aknās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Bazedoksifēna metabolismu var pastiprināt tādu vielu vienlaikus lietošana, kas inducē UGTs, piemēram, rifampicīns, fenobarbitāls, karbamazepīns un fenitoīns, kā rezultātā var samazināties bazedoksifēna sistēmiskā koncentrācija.

Citohroms P450 (CYP) bazedoksifēna metabolismā piedalās nedaudz vai nepiedalās nemaz. Bazedoksifēns neinducē un neinhibē galveno CYP izoenzīmu darbību. *In vitro* dati liecina, ka bazedoksifēna mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm, ietekmējot CYP regulēto metabolismu, ir maz ticama.

Netika novērota nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība starp bazedoksifēnu un šādām zālēm: ibuprofēnu, atorvastatīnu, azitromicīnu un antacīdu, kas satur alumīnija un magnija hidroksīdu. Balstoties uz bazedoksifēna īpašībām saistīties ar plazmas olbaltumvielām *in vitro*, zāļu mijiedarbība ar varfarīnu, digoksīnu un diazepāmu ir maz ticama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

CONBRIZA paredzēta lietošanai tikai sievietēm postmenopauzē. Tā ir kontrindicēta sievietēm reproduktīvā vecumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav datu par bazedoksifēna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar trušiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bazedoksifēns izdalās cilvēka pienā. CONBRIZA lietošana indicēta tikai sievietēm postmenopauzē (skatīt 4.3. apakšpunktu) un to nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām pierāda nevēlamu blakus iedarbību uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CONBRIZA nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Klīniskajos pētījumos ziņots par miegainību kā par nevēlamu blakusparādību, tādēļ pacientes jābrīdina par iespējamu zāļu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Pacientēm var rasties tādi redzes traucējumi kā izmaiņas redzes asumā vai neskaidra redze. Ja šādi simptomi parādās, pacientēm jāizvairās no transportlīdzekļa vadīšanas vai tādu iekārtu lietošanas, kas prasa precīzu vizuālo uztveri, līdz brīdim, kad simptomi izzūd vai ir saņemts medicīnisks atzinums, ka rīkošanās ir droša.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

CONBRIZA drošums tika pētīts divos daudzcentru, dubultmaskētos, randomizētos, placebo un aktīvi kontrolētos 3. fāzes pētījumos: 7492 izvērtējamām sievietēm postmenopauzē trīs gadu ilgā osteoporozes ārstēšanas pētījumā (1886 sievietes saņēma 20 mg bazedoksifēna; 1872 sievietes saņēma 40 mg bazedoksifēna; 1849 sievietes saņēma raloksifēnu; 1885 sievietes saņēma placebo) un 1583 izvērtējamām sievietēm postmenopauzē 2 gadu ilgā osteoporozes profilakses pētījumā (321 sieviete saņēma 10 mg bazedoksifēna; 322 sievietes saņēma 20 mg bazedoksifēna; 319 sievietes saņēma 40 mg bazedoksifēna; 311 sievietes saņēma raloksifēnu; 310 sievietes saņēma placebo).

Vairums blakusparādību, ko novēroja klīnisko pētījumu laikā, bija vieglas vai vidēji smagas un to dēļ ārstēšanu nevajadzēja pārtraukt.
Visbiežāk sastopamās, ar zāļu lietošanu saistītās blakusparādības dubultmaskētajos, randomizētajos pētījumos bija karstuma viļņi un muskuļu spazmas (ietver krampjus kājās).

Tabulārs blakusparādību saraksts

Drošuma dati tabulā ir iegūti gan no klīnisko pētījumu ziņojumiem, gan no spontānajiem pēcreģistrācijas uzraudzības laika ziņojumiem.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas šādās sastopamības biežuma grupās:
ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		
Nervu sistēmas traucējumi		Miegainība		
Acu bojājumi			Tīklenes vēnas tromboze*	Redzes traucējumi/acu blakusparādības #
Sirds funkcijas traucējumi				Sirdsklauves

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi		Dziļo vēnu tromboze*, virspusējs tromboflebīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija*	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sausuma sajūta mutē		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene, izsitumi, nieze		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas (ietver krampjus kājās)			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska			
Izmeklējumi		Paaugstināts triglicerīdu, alanīnamino-transferāzes, aspartātamino-transferāzes līmenis asinīs		

Atsevišķu blakusparādību apraksts

*Osteoporozes ārstēšanas pētījumā, kurā piedalījās 7492 izvērtējamas pacientes (vidējais vecums ir 66 gadi), sievietēm, kuras ārstēja ar bazedoksifēnu, bija paaugstināts venozās trombembolijas (dziļo vēnu trombozes, plaušu embolijas un tīklenes vēnas trombozes) risks. Uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem 3 pētījuma gadu laikā 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā bija 2,86 gadījumi un placebo grupā – 1,76 gadījumi, un 5 pētījuma gadu laikā 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā bija 2,34 gadījumi un placebo grupā 1,56. Uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem 7 pētījuma gadu laikā 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā bija 2,06 gadījumi un placebo grupā – 1,36 gadījumi. VTE koeficients visaugstākais bija pirmajā gadā ar relatīvo risku 2,69. Pēc 3 gadiem relatīvais risks bija 1,63 un pēc 5 pētījuma gadiem relatīvais risks bija 1,50. Pēc 7 pētījuma gadiem relatīvais risks bija 1,51 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Var veidoties arī citādas venozās trombembolijas.

#Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir bijuši ziņojumi par redzes traucējumiem, kas nav tīklenes vēnu tromboze. Šie ziņojumi ietver pazeminātu redzes asumu, neskaidru redzi, fotopsiju, redzes lauka defektu, redzes bojājumu, sausas acis, plakstiņu tūsku, blefarospazmas, sāpes acīs un acu pietūkumu. Šo blakusparādību izcelsme ir neskaidra. Ja rodas redzes traucējumi, pacientēm jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, selektīvs estrogēna receptoru modulators. ATĶ kods: G03XC02.

Darbības mehānisms

Bazedoksifēns pieder vielu grupai, ko sauc par selektīviem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM). Bazedoksifēns darbojas gan kā estrogēnu receptoru agonists, gan/vai antagonists, atkarībā no šūnu un audu tipa un mērķa gēniem. Bazedoksifēns samazina kaulu resorbciju un kaulu vielmaiņas bioķīmisko marķieru daudzumu līdz rādītājiem, kādus novēroja pirms menopauzes. Šī kaulus remodelējošā iedarbība palielina kaulu minerālo blīvumu (KMB), kas savukārt mazina lūzumu risku. Dzemdē un krūts audos bazedoksifēns darbojas galvenokārt kā estrogēnu receptoru antagonists.

Klīniskā efektivitāte

Bazedoksifēna efektivitāte tika noteikta divos daudzcentru, dubultmaskētos, randomizētos, placebo un aktīvi kontrolētos 3. fāzes pētījumos: 3 gadus ilgā pētījumā par osteoporozes ārstēšanu un 2 gadus ilgā pētījumā par osteoporozes profilaksi.

Pētījums par osteoporozes ārstēšanu
Pētījumā par osteoporozes ārstēšanu 7492 sievietes postmenopauzē (vidējais vecums 66 gadi, vecuma diapazons no 50 līdz 85 gadiem un vidējais laiks kopš menopauzes – 19,5 gadi) saņēma bazedoksifēnu (20 vai 40 mg dienā), raloksifēnu (60 mg dienā) vai placebo, lai novērtētu jaunu mugurkaula skriemeļu lūzumu biežumu 3 gadu laikā (3 gadu pamata pētījums). 3 gadu pamata pētījums tika divreiz pagarināts ar diviem 2 gadu dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem pētījuma pagarinājumiem, līdz ar to kopējais terapijas ilgums bija 7 gadi (7 gadu pētījums). Pētījuma pirmo 2 gadu pagarinājumu kopumā turpināja 3146 subjekti (bazedoksifēns 20 mg: n=1047, bazedoksifēns 40/20 mg: n=1041, placebo: n=1058). Bazedoksifēna 40 mg deva tika samazināta līdz 20 mg aptuveni pēc 4 gadiem. Raloksifēna grupa tika izslēgta no pētījuma pirmā 2 gadu pagarinājuma laikā. Pētījuma otro 2 gadu pagarinājumu kopumā turpināja 1732 subjekti (bazedoksifēns 20 mg: n=560, bazedoksifēns 40/20 mg: n=582, placebo: n=590). Visas pacientes dienā saņēma 1200 mg elementārā kalcija un 400 SV D vitamīna.

Šajā pētījumā piedalījās galvenokārt eiropeīdās rases (87,3 %) pacientes, kurām bija osteoporoze bez mugurkaula skriemeļu lūzuma sākuma stāvoklī (KMB T rādītājs mugurkaula jostas daļā [*lumbar spine, LS*] vai gūžas kaula kakliņa rajonā [*femoral neck, FN*] diapazonā no. -2,5 līdz -4,0), vai pacientes ar osteoporozi un vismaz vienu vieglu mugurkaula skriemeļa lūzumu sākuma stāvoklī. Vidējie *LS* un *FN* T rādītāji sākuma stāvoklī bija attiecīgi -2,4 un -1,7.

Pēc 3 gadu terapijas novēroja būtisku jaunu mugurkaula skriemeļu lūzumu biežuma samazināšanos 20 mg bazedoksifēna (42%), 40 mg bazedoksifēna (37%) un 60 mg raloksifēna (42%) grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu. Skriemeļu lūzumu biežuma samazināšanās bazedoksifēna un

raloksifēna terapijas grupās bija līdzīga. Ārstēšanas iedarbība bija līdzīga gan sievietēm, kurām bija skriemeļu lūzumi, gan sievietēm, kuriem šādu lūzumu nebija (1. tabula).

1. tabula. Bazedoksifēna ietekme uz mugurkaula skriemeļu lūzumu risku pēc 3 gadu terapijas

	Pacienšu skaits		Absolūtais riska samazinājums	Relatīvais riska samazinājums (95 % TI)
	Bazedoksifēns 20 mg	Placebo		
Kopējais pacienšu skaits	n=1724	n=1741		
Pacienšu, kurām bija jauni skriemeļu lūzumi, skaits (%)[a]	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 %[b] (11 %, 62 %)
Pacientes, kurām sākuma stāvoklī nebija lūzumu	n=757	n=760		
Pacienšu, kurām bija ≥1 jauns skriemeļa lūzums, skaits (%)[a]	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 %[c]
Pacientes, kurām sākuma stāvoklī bija ≥1 lūzums	n=967	n=981		
Pacienšu, kurām bija ≥1 jauns skriemeļa lūzums, skaits (%)[a]	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 %[d] (6 %, 68 %)

[a] Kaplāna-Meijera raksturlielumu aprēķini
[b] p vērtība=0,015
[c] p vērtība=0,22
[d] p vērtība=0,035

Pēc 5 gadu terapijas jaunu skriemeļu lūzumu gadījumu biežums saglabājās zemāks bazedoksifēna 20 mg grupā (4,49 %), salīdzinot ar placebo (6,82 %), ar 36 % (p=0,014) relatīvā riska samazinājumu.

Pēc 7 gadu terapijas jaunu skriemeļu lūzumu gadījumu biežums saglabājās zemāks bazedoksifēna 20 mg grupā (7,64 %), salīdzinot ar placebo (9,90 %), ar 30 % (p=0,022) relatīvā riska samazinājumu.

Citas lokalizācijas, izņemot mugurkaula skriemeļu, lūzumu, kas saistīti ar osteoporozi, biežums 20 mg (5,68 %) bazedoksifēna, 60 mg (5,87 %) raloksifēna un placebo (6,26 %) lietotāju grupās bija līdzīgs. Veicot statistiskā būtiskuma (*post-hoc*) analīzi, kā sākuma stāvokļa lūzumu riska indekss tika noteikta lūzumu iespējamība 10 gadu laikā. Vidējā iespējamība visai pētījuma populācijai, ka 10 gadu laikā izveidosies liels osteoporotisks lūzums, bija 11 %. Pacientēm, kuras tika ārstētas ar bazedoksifēnu, lūzumu biežums bija saistīts ar izejas stāvokļa lūzumu risku – jo lielāks bija lūzumu risks, jo lielāks ieguvums no bazedoksifēna terapijas. Pacientēm, kurām iespējamība, ka 10 gadu laikā izveidosies lūzums, bija 16 % vai lielāka, bazedoksifēna lietošana saistījās ar būtisku visa veida klīnisko lūzumu riska samazināšanos.

Statistiskā būtiskuma analīze paradīja, ka, palielinoties lūzumu iespējamībai bazedoksifēna lietotāju grupā, samazinājās relatīvais kaulu, izņemot mugurkaula skriemeļu, lūzumu risks. Pacientēm, kurām lūzumu iespējamība bija 20 % vai lielāka (n = 618), kaulu, izņemot mugurkaula skriemeļu, lūzumu risks bazedoksifēna lietotāju grupā samazinājās par 55 % (95 % TI: 18 - 76) salīdzinājumā ar placebo grupu.

LS KMB pieaugums 20 mg bazedoksifēna un 60 mg raloksifēna lietotāju grupā pēc 6 mēnešiem bija būtiski lielāks nekā placebo grupā (attiecīgi 1,02 % un 1,29 %), un tas saglabājas 3 gadus (attiecīgi 1,32 % un 2,08 %). Bazedoksifēna ietekme uz KMB citās skeleta vietās bija līdzīga.
5 gadu terapijas laikā KMB palielināšanās saglabājās statistiski nozīmīga visās skeleta vietās bazedoksifēna grupā, salīdzinot ar placebo. 7 gadu terapijas laikā KMB palielināšanās saglabājās

statistiski nozīmīga augšstilba kaula kakliņā, augšstilba kaula grozītājā un visā gūžā bazedoksifēna grupā, salīdzinot ar placebo. Salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, mugurkaula jostas daļas KMB palielināšanās 7 gadu terapijas laikā bazedoksifēna 20 mg grupā nebija statistiski lielāks nekā placebo grupā.

Pacientes bija jāizslēdz no pētījuma, ja novēroja pārmērīgu kaulaudu zudumu vai minimālas traumas radītus skriemeļu lūzumus. Šādu izslēgšanu statistiski daudz biežāk novēroja placebo lietotāju grupā (4,0 %) salīdzinājumā ar 20 mg (2,8 %) bazedoksifēna vai 60 mg (2,1 %) raloksifēna lietotāju grupām.

Pētījums par osteoporozes profilaksi
Profilakses pētījumā (1583 pacientes; vidējais vecuma 58 gadi; vidējais laiks kopš menopauzes iestāšanās 11 gadi) salīdzināja bazedoksifēna (10, 20 vai 40 mg dienā), raloksifēna (60 mg dienā) un placebo ietekmi uz KMB. Visas pacientes katru dienu saņēma kalciju saturošus uztura bagātinātājus, vairums saņēma 600 mg kalcija (piem., Caltrate™) dienā, bet dažas saņēma līdz 1200 mg kalcija dienā. Šajā pētījumā tika iekļautas pacientes, kuru *LS* vai *FN* KMB T rādītājs nebija zemāks par -2,5. Vidējais T rādītājs atkarībā no mērījuma vietas bija diapazonā no -0,6 līdz -1,4.

KMB iepriekšējā līmenī saglabājās pacientēm, kuras tika ārstētas ar 20 mg bazedoksifēna un 60 mg raloksifēna, bet pacientēm, kuras saņēma placebo, novēroja būtisku KMB samazināšanos. *LS* KMB pieaugums 20 mg bazedoksifēna un 60 mg raloksifēna lietotāju grupā pēc 6 mēnešiem bija būtiski lielāks nekā placebo grupā (attiecīgi 1,14% un 1,26%), un tas saglabājās 2 gadus (attiecīgi 1,41 % un 1,49 %). Bazedoksifēna ietekme uz KMB citās skeleta vietās bija līdzīga.

Klīniskais drošums

Kaulu histomorfometrijas un vielmaiņas novērtējums
Pētījumā par osteoporozes ārstēšanu, kurā piedalījās 7492 sievietes postmenopauzē (vidējais vecums 66 gadi), kad bija pagājuši apmēram 2 vai 3 ārstēšanas gadi, pēc fluorhroma ievadīšanas pacientēm bazedoksifēna, raloksifēna un placebo lietotāju grupās (bazedoksifēns 20 mg = 28; bazedoksifēns 40 mg = 29, raloksifēns 60 mg = 32, placebo = 32) no iegurņa kaula šķautnes tika paņemts materiāls biopsijai. Pēc kaulu biopsiju histoloģiskā novērtējuma tika secināts, ka visām ārstētajām pacientēm normāli veidojas kaulu plātnītes. Nevienā kaulu biopsijas paraugā nevienā ārstēšanas grupā netika konstatēta osteomalācija, peritrabekulārā vai kaulu smadzeņu fibroze, celulāra toksicitāte vai nenobriedušu kaulaudu veidošanās. Histomorfoloģiskajā novērtējumā tika konstatēta normāla mineralizācija, ko apstiprināja normāls osteoīdu biezums, normāls mineralizācijas kavēšanās laiks un minerālu apozīcijas ātrums.

Pētījumā par osteoporozes ārstēšanu 20 mg bazedoksifēna un 60 mg raloksifēna terapija izraisīja būtisku kaulu resorbcijas marķiera (C-telopeptīda) un kaulu veidošanās marķiera (osteokalcīna) koncentrācijas samazināšanos serumā salīdzinājumā ar placebo, liecinot par kaulu vielmaiņas palēnināšanos. Bazedoksifēna grupā vidējais C-telopeptīda un osteokalcīna samazinājums, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija lielāks par 25 %. Līdzīgu kaulu vielmaiņas palēnināšanos novēroja arī pētījumā par osteoporozes profilaksi.

Ietekme uz lipīdu metabolismu un kardiovaskulāro sistēmu
Pētījumā par osteoporozes ārstēšanu pēc 3 terapijas gadiem 20 mg bazedoksifēna un 60 mg raloksifēna izraisīja būtisku kopējā seruma holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBLP) koncentrācijas pazeminināšanos, kā arī būtisku augsta blīvuma lipoproteīnu (ABLP) koncentrācijas pieaugumu salīdzinājumā ar placebo. Vidējās procentuālās kopējā holesterīna, ZBLP un ABLP pārmaiņas salīdzinājumā ar izejas stāvokli 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā bija attiecīgi -3,75 %, -5,36 % un 5,10 %, un šīs pārmaiņas bija līdzīgas pārmaiņām, ko novēroja, lietojot 60 mg raloksifēna. 20 mg bazedoksifēna un 60 mg raloksifēna lietotāju grupās ietekme uz triglicerīdiem bija tāda pati kā placebo grupā. Šāds lipīdu profils saglabājas visu 7 gadu terapijas laiku. Ārstēšanas ietekme uz lipīdiem osteoporozes profilakses pētījumā bija līdzīga. Šo pārmaiņu klīniskā nozīme nav noteikta.

Osteoporozes ārstēšanas pētījumā 7492 pacientēm (vidējais vecums = 66 gadi), ar bazedoksifēnu ārstētām sievietēm bija paaugstināts VTE risks (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze) (skatīt 4.8 apakšpunktu). Visaugstākais VTE biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem tika novērots pirmā gada laikā: 4,64 bazedoksifēna 20 mg grupā un 1,73 placebo grupā (relatīvais risks 2,69). Pēc 3 gadiem biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem bija 2,86 bazedoksifēna 20 mg grupā un 1,76 placebo grupā (relatīvais risks 1,63). Pēc 5 gadiem biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem bija 2,34 bazedoksifēna 20 mg grupā un 1,56 placebo grupā (relatīvais risks 1,50). Pēc 7 gadiem biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem bija 2,06 bazedoksifēna 20 mg grupā un 1,36 placebo grupā (relatīvais risks 1,51).

Cerebrovaskulārie traucējumi
3 gadu pamata pētījumā išēmiskā insulta biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem bija līdzīgs 20 mg bazedoksifēna (1,98) un placebo (2,2) grupās, un augstāks 40 mg bazedoksifēna (2,72) grupā. Pārejošas išēmiskas lēkmes (TIL) biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem bija līdzīgs 20 mg bazedoksifēna (1,1) un placebo (0,88) grupās, un augstāks 40 mg bazedoksifēna (1,59) grupā.

Pēc 5 gadu ārstēšanas išēmiskā insulta biežums uz 1000 sieviešu gadiem bija līdzīgs 20 mg bazedoksifēna (1,87) un placebo (2,02) grupās. TIA biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem bija augstāks 20 mg bazedoksifēna grupā (0,94), salīdzinot ar placebo (0,62).

Pēc 7 gadu ārstēšanas išēmiskā insulta biežums uz 1000 sieviešu gadiem bija vienāds 20 mg bazedoksifēna (1,78) un placebo (1,78) grupās. TIA biežums uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem bija augstāks 20 mg bazedoksifēna grupā (0,96), salīdzinot ar placebo (0,55).

Ietekme uz dzemdi
Osteoporozes ārstēšanas pētījumā, pēc 2 gadiem veicot transvaginālo ultrasonogrāfiju (TVU), tika konstatētas nelielas endometrija biezuma pārmaiņas placebo grupā (-0,08 mm, n=131), 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā (-0,07 mm, n=129) un 60 mg raloksifēna lietotāju grupā (0,16 mm, n=110). Pēc 3 gadiem pacientēm, kuras ārstēja ar 20 mg bazedoksifēna, nekonstatēja nevienu endometrija vēža gadījumu un atklāja 1 (0,1 %) endometrija hiperplāzijas gadījumu. Pacientēm, kuras ārstēja ar 60 mg raloksifēna, tika konstatēts 1 (0,1 %) endometrija vēža gadījums, 1 (0,1 %) sarkomas gadījums un 1 (0,1 %) endometrija hiperplāzijas gadījums. Placebo grupā konstatēja 3 (0,2 %) endometrija vēža gadījumus un 1 (0,1 %) endometrija hiperplāzijas gadījumu. 36 mēnešu laikā endometrija polipi tika diagnosticēti 10 pacientēm 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā, 17 pacientēm 60 mg raloksifēna lietotāju grupā un 11 pacientēm placebo lietotāju grupā.

Pēc 5 gadu terapijas endometrija biezums 20 mg bazedoksifēna grupā neizmainījās un saglabājās līdzīgs kā placebo grupā; nebija ziņojumu par endometrija vēža gadījumiem 20 mg bazedoksifēna grupā, salīdzinot ar 6 gadījumiem placebo grupā ($p<0,05$).

Pēc 7 gadu terapijas endometrija biezums 20 mg bazedoksifēna grupā neizmainījās un saglabājās līdzīgs kā placebo grupā; nebija ziņojumu par endometrija vēža gadījumiem 20 mg bazedoksifēna grupā, salīdzinot ar 7 gadījumiem placebo grupā ($p<0,008$).

Osteoporozes profilakses pētījumā, pēc 2 gadiem veicot TVU, tika konstatētas nelielas endometrija biezuma pārmaiņas placebo lietotāju grupā (-0,24 mm, n=154), 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā (-0,06 mm, n=158) un 60 mg raloksifēna lietotāju grupā (0,01 mm, n=154). Nevienai no pacientēm, kuras saņēma bazedoksifēnu vai raloksifēnu, netika konstatēta hiperplāzija vai endometrija ļaundabīgs audzējs.

Ietekme uz krūtīm

Pētījumā par osteoporozes ārstēšanu ar krūtīm saistīto nevēlamo notikumu biežums pēc 3 gadiem bazedoksifēna lietotāju grupā bija līdzīgs biežumam placebo lietotāju grupā. 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā tika konstatēti 5 krūts vēža gadījumi uz 4591 personu novērošanas gadu (1,09 uz 1000), 60 mg raloksifēna lietotāju grupā tika konstatēti 7 krūts vēža gadījumi uz 4526 personu novērošanas gadiem (1,55 uz 1000) un placebo lietotāju grupā tika konstatēti 8 krūts vēža gadījumi uz 4604 personu novērošanas gadiem (1,74 uz 1000). Pēc 5 terapijas gadiem bija 9 krūts vēža gadījumi 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā (1,40 uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem) un 10 gadījumi placebo grupā (1,56 uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem). Pēc 7 terapijas gadiem bija 13 krūts vēža gadījumi 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā (1,78 uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem) un 11 gadījumi placebo grupā (1,50 uz 1000 sieviešu novērošanas gadiem).

Osteoporozes profilakses pētījumā ar krūtīm saistīto nevēlamo notikumu biežums (krūšu sāpīgums, sāpes, krūts vēzis, labdabīgs krūts jaunveidojums) 20 mg bazedoksifēna lietotāju grupā un 60 mg raloksifēna lietotāju grupā bija līdzīgs biežumam placebo lietotāju grupā.

Krūšu blīvuma pētījumā, kas bija papildus osteoporozes ārstēšanas pētījumam, 444 sievietēm pēcmenopauzes vecumā (vidējais vecums = 59 gadi) ar osteoporozi visās 4 terapijas grupās, ar mamogrāfijas metodi tika vērtētas krūšu blīvuma izmaiņas pēc 24 mēnešiem. Mamogrāfijā vidējās izmaiņas krūšu blīvumā bija ievērojami samazināts blīvums bazedoksifēna 20 mg grupā, salīdzinot ar sākumstāvokli (-1,45 procentu punkti, $p < 0,05$), bet nekādas izmaiņas tika novērotas placebo grupā (-0,15 procentu punkti).

Ietekme uz vairogdziedzera un olnīcu ļaundabīgiem audzējiem
Osteoporozes ārstēšanas pētījumā 7492 pēcmenopauzes vecuma sievietēm (vidējais vecums 66 gadi), pēc 7 gadus ilgas ārstēšanas tika konstatēti 5 vairogdziedzera vēža gadījumi (0,69 uz 1000) starp 1886 pacientēm, kuras tika ārstētas ar bazedoksifēnu (20 mg), un 1 vairogdziedzera vēža gadījums (0,14 uz 1000) starp 1885 pacientēm, kuras saņēma placebo. Pēc 5 gadu terapijas nebija neviens vairogdziedzera vēža gadījums 40 mg terapijas grupā.

Osteoporozes ārstēšanas pētījumā 7492 pēcmenopauzes vecuma sievietēm (vidējais vecums 66 gadi), pēc 7 gadu ilgas ārstēšanas tika konstatēti 5 olnīcu vēža gadījumi (0,69 uz 1000) starp 1886 pacientēm, kuras tika ārstētas ar bazedoksifēnu (20 mg), neviens olnīcu vēža gadījums starp 1885 pacientēm, kuras saņēma placebo. Bija viens olnīcu vēža gadījums 40 mg terapijas grupā līdz 5 gadu lietošanas periodā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

2. tabulā apkopoti vidējie bazedoksifēna farmakokinētikas rādītāji pēc vairāku devu ievadīšanas veselām sievietēm postmenopauzē ambulatoriskos apstākļos ar dabiski iestājušos menopauzi vai menopauzi pēc bilaterālas ovarektomijas.

2. tabula. Vidējie ± SN bazedoksifēna farmakokinētikas rādītāji (n=23)

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC (ng.h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Vairākas devas 20 mg/dienā	6,2 ± 2,2	1,7 ± 1,8	28 ± 11	82 ± 37	4,1 ± 1,7

Uzsūkšanās

Bazedoksifēns strauji uzsūcas, tā t_{max} ir aptuveni 2 stundas. Lietojot vienreizējas devas diapazonā no 0,5 mg līdz 120 mg un vairākas ikdienas devas diapazonā no 1 mg līdz 80 mg novēro lineāru plazmas koncentrācijas pieaugumu. Bazedoksifēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 6 %.

Lietojot vienreizējas 20 mg bazedoksifēna devas ar treknu uzturu C_{max} un AUC palielinājās par attiecīgi 28 % un 22 %. Veicot papildu pētījumu, kurā tika novērtēta standartizētas maltītes ar vidēji augstu tauku saturu ietekme uz bazedoksifēna farmakokinētiku stabilā koncentrācijā, tika konstatēts

C_{max} un AUC pieaugums par attiecīgi 42 % un 35 %, ja 20 mg bazedoksifēna lietoja ēdienreizes laikā. Tā kā šīs pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski būtiskām, bazedoksifēnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Pēc intravenozas 3 mg bazedoksifēna ievadīšanas izkliedes tilpums ir 14,7 ± 3,9 l/kg. *In vitro* bazedoksifēns izteikti saistās (98 % - 99 %) ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Bazedoksifēna metabolisms sievietēm postmenopauzē tika noteikts pēc iekšķīgas 20 mg radioaktīvi iezīmēta bazedoksifēna lietošanas. Sievietēm bazedoksifēns intensīvi metabolizējas. Galvenais metabolisma ceļš ir glikuronizācija. Citohroms P450 metabolismā piedalās nedaudz vai nepiedalās nemaz. Galvenais asins cirkulācijā esošais metabolīts ir bazedoksifēna - 5 - glikuronīds. Šā glikuronīda koncentrācija plazmā ir aptuveni 10 reizes augstāka nekā neizmainītās aktīvās vielas koncentrācija.

Eliminācija

Bazedoksifēna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30 stundas. Stabila koncentrācija, lietojot vienu reizi dienā, tiek sasniegta līdz otrajai nedēļai. Bazedoksifēna perorālais klīrenss ir aptuveni 4 līdz 5 l/h/kg. Radioaktīvi iezīmētais bazedoksifēns izdalās galvenokārt ar fēcēm, bet ar urīnu izdalās mazāk nekā 1 % devas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi
Tika salīdzināta vienreizējas 20 mg bazedoksifēna devas izkliede pacientēm ar aknu darbības traucējumiem (A grupa (n=6), B grupa (n=6) un C grupa (n=6) pēc *Child-Plug* klasifikācijas) un pacientēm ar normālu aknu darbību (n=18). Kopumā pacientēm ar aknu darbības traucējumiem AUC palielinājās 4,3 reizes salīdzinājumā ar kontroles grupu. Pacientēm ar aknu darbības traucējumiem netika vērtēts turpmākais zāļu lietošanas drošums un efektivitāte. Zāļu lietošana šajā pacientu populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Par pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 50 ml/min) ir pieejami ierobežoti klīniskie dati (n=5). Šīm pacientēm tika ordinēta vienreizēja 20 mg bazedoksifēna deva. Neliels daudzums bazedoksifēna izdalījās ar urīnu. Tika konstatēts, ka nieru darbības traucējumi bazedoksifēna farmakokinētiku ietekmē nedaudz vai neietekmē nemaz, un nav nepieciešama devas pielāgošana.

Gados vecāki pacienti
Veicot pētījumu 26 veselām sievietēm postmenopauzē, tika novērtēta vienreizējas 20 mg bazedoksifēna devas farmakokinētika. Kopumā, salīdzinot sievietes vecumā no 51 gada līdz 64 gadiem (n=8), ar sievietēm vecumā no 65 gadiem līdz 74 gadiem (n=8), pēdējām AUC palielinājās 1,5 reizes, bet, salīdzinot pirmo vecuma grupu ar sievietēm, kuras vecākas par 75 gadiem (n=8), pēdējām AUC palielinājās 2,3 reizes. Šis palielinājums visticamāk ir saistīts ar vecuma radītajām aknu funkcijas pārmaiņām. Vecuma dēļ devu pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija
Bazedoksifēna farmakokinētika pediatriskā populācijā nav pētīta.

Rase
Dažādām etniskajām grupām farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar trušiem, lietojot mātītei toksisku devu – ≥0,5 mg/kg/dienā (1,5 reizes pārsniedz devu cilvēkam), tika novēroti aborti, un auglim palielinājās sirds (kambaru starpsienas defekts) un skeleta (osifikācijas aizkavēšanās, nepareizas formas vai nepareizi savienoti kauli, galvenokārt mugurkaulā un galvaskausā) sistēmas anomāliju skaits. Ārstējot žurkas ar mātītei toksiskām devām,– ≥1 mg/kg/dienā (≥0,3 reizes pārsniedz devu cilvēkam), samazinājās dzīvu augļu skaits un/vai augļa ķermeņa masa. Augļa attīstības anomālijas nenovēroja.

Žurku mātītēm pārošanās laikā ar neārstētiem žurku tēviņiem ievadīja dienas devas diapazonā no 0,3 līdz 30 mg/kg (0,03 līdz 8 reizes pārsniedz devu cilvēkam). Visās mātīšu grupās, kuras ārstēja ar bazedoksifēnu, novēroja nelabvēlīgu zāļu iedarbību uz reproduktīvo ciklu un auglību.

Bazedoksifēna terapijas ietekmi uz kauliem, dzemdi un piena dziedzeriem novērtēja žurkām, kam veikta ovarektomija (0,15 līdz 1,5 mg/kg/dienā), un primātiem, kas nepieder cilvēkveidīgo pērtiķu sugai [*Cynomolgus macaques*] (0,2 līdz 25,0 mg/kg/dienā). Žurkām, kas aptuveni vienu gadu tika ārstētas ar bazedoksifēnu, daļēji mazinājās ovarektomijas ietekme uz daudziem skeleta sistēmas parametriem (kaulu minerālu sastāvu, kaulu minerālo blīvumu un arhitektoniku). Turklāt, salīdzinājumā ar neārstētiem dzīvniekiem, samazinājās dzemdes „slapjais" svars, un histoloģiskajā izmeklēšanā tika konstatētas nelielas atšķirības salīdzinājumā ar neārstēto kontroles grupu vai arī šādu atšķirību nebija vispār. 18 mēnešus ārstējot pērtiķus ar bazedoksifēnu, daļēji tika saglabāta kortikālā un spongiozā kaulu masa, kas tika noteikts, veicot KMB mērījumus. Kaulu masa daļēji tika saglabāta, nomācot ovarektomijas izraisīto kaulu vielmaiņas pastiprināšanos, kas tika noteikts, nosakot kaulu vielmaiņas bioķīmiskos marķierus un histomorfometriskos rādītājus spongiozajos un kortikālajos kaulaudos. Svarīgi, ka abām sugām bazedoksifēna lietošana neizraisīja nelabvēlīgas kaulu kvalitātes pārmaiņas. Tāpat kā grauzējiem, arī primātiem, kas nepieder pie cilvēkveidīgo pērtiķu sugas, bazedoksifēna terapija izraisīja dzemdes un piena dziedzeru atrofiju bez cita veida histoloģiskām atšķirībām no neārstētiem dzīvniekiem.

Pētot atkārtotu devu lietošanu, grauzējiem ar normālu ciklu un makaka sugas pērtiķiem tika konstatēta ievērojama olnīcu folikulu augšanas stimulācija bez ovulācijas, kā rezultātā veidojās hemorāģiskas olnīcu cistas un ievērojami paaugstinājās estradiola koncentrācija. Šāda bazedoksifēna farmakoloģiskā iedarbība ir iespējama arī premenopauzālām sievietēm, bet to uzskata par klīniski nebūtisku sievietēm postmenopauzē.

Sešu mēnešu kancerogenitātes pētījumos ar transgēniskām pelēm labdabīgu olnīcu granulozo šūnu audzēju skaits palielinājās peļu mātītēm, kas saņēma 150 vai 500 mg/kg/dienā. Bazedoksifēna sistēmiskā iedarbība (AUC) šajās grupās bija 35 un 69 reizes lielāka, nekā iedarbība sievietēm postmenopauzē, kas 14 dienas lietoja 20 mg/dienā.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurku mātītēm novēroja labdabīgu olnīcu granulozo šūnu audzēju skaita pieaugumu, kurām zāļu koncentrācija uzturā bija 0,03 un 0,1 %. Bazedoksifēna sistēmiskā iedarbība (AUC) šajās grupās bija 2,6 un 6,6 reizes lielāka, nekā iedarbība sievietēm postmenopauzē, kas 14 dienas lietoja 20 mg/dienā.

Peļu un žurku mātītēm, kas saņēma bazedoksifēnu, labdabīgos olnīcu granulozo šūnu audzējus ir izraisījušas SERM grupas zāles, šāds rezultāts saistīts ar to farmakoloģisko iedarbību uz grauzējiem, ja tie tiek ārstēti reproduktīvajā vecumā, kad olnīcas funkcionē un reaģē uz hormonālu stimulāciju.

Vairākos testos netika konstatēta bazedoksifēna genotoksicitāte vai mutagenitāte, arī *in vitro* baktēriju reversās mutācijas analīzē, *in vitro* zīdītāju šūnu priekšlaicīgo mutāciju analīzē timidīna kināzes (TK±) lokusā L5178Y peles limfomas šūnās, *in vitro* hromosomu aberācijas analīzē Ķīnas kāmju olnīcu (*Chinese hamster ovary, CHO*) šūnās un *in vivo* peles kodoliņu analīzē.

Bazedoksifēns žurku tēviņiem izraisīja kortikomedulāru nefrokalcinozi un pastiprināja spontānu hronisku progresējošu nefropātiju (*chronic progressive nephropathy, CPN*). Novēroja patoloģiskas

urīna raksturlielumu pārmaiņas. Ilgstošos pētījumos visiem dzīvniekiem, kas bija saņēmuši testētās devas, novēroja nieru audzējus (adenomas un karcinomas), kas visticamāk ir šī hroniskā nieru bojājuma sekas. Divus gadus ilgajā kancerogentiātes pētījumā, ja žurku diētai pievienoja perorāli lietojamu bazedoksifēnu 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % vai 0,1 % devā, radās iedarbība, kas, aprēķinot uz virsmas laukumu (mg/m^2), tēviņiem un mātītēm attiecīgi bija apmēram 0,6 līdz 23 reizes un 0,9 līdz 31 reizes lielāka nekā klīniskās 20 mg devas radītā ietekme. Tā kā hroniskā progresējošā nefropātija un kortikomedulārā nefrokalcinoze visticamāk ir žurkām specifiskas nefropātijas, konstatētie fakti, iespējams, nav attiecināmi uz cilvēkiem.

18 mēnešu ilgā pētījumā tika noskaidrota bazedoksifēna iedarbība uz kauliem novecojušām pērtiķu mātītēm, kurām bija veikta olnīcu rezekcija. 0, 0,2, 0,5, 1, 5 vai 25 mg/kg/dienā devās perorāli lietots bazedoksifēns radīja, kas, aprēķinot uz virsmas laukumu (mg/m^2), bija aptuveni 0,2 līdz 24 reizes lielāka nekā klīniskās 20 mg devas radītā ietekme. Šajā pētījumā novēroja nieru šūnu karcinomas. Šos audzējus uzskata par spontānām nieru šūnu karcinomām, par kurām zināms, ka tās rodas visiem primātiem, izņemot cilvēku, tādēļ to rašanās cilvēkiem ir maz ticama.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Preželatinizēta ciete (kukurūzas)
Nātrija cietes glikolāts
Nātrija laurilsulfāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts
Askorbīnskābe

Apvalks
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 400

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Aclar blistera iepakojumi, kas satur 7, 28, 30, 84 un 90 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/511/001
EU/1/09/511/002
EU/1/09/511/003
EU/1/09/511/004
EU/1/09/511/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 17. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 17. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CONBRIZA 20 mg apvalkotās tabletes
bazedoxifene

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur bazedoksifēna acetātu, kas atbilst 20 mg bazedoksifēna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25ºC.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CONBRIZA

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CONBRIZA 20 mg apvalkotās tabletes
bazedoxifene

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

CONBRIZA 20 mg apvalkotās tabletes
bazedoxifene

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CONBRIZA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CONBRIZA lietošanas
3. Kā lietot CONBRIZA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CONBRIZA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CONBRIZA un kādam nolūkam tās lieto

CONBRIZA satur aktīvo vielu bazedoksifēnu un ir zāles, kas pieder nehormonālo zāļu grupai, ko sauc par selektīvajiem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM). Tās izmanto osteoporozes ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes, ja viņām ir paaugstināts kaulu lūzumu risks. Šīs zāles palēnina vai pārtrauc kaulu izdilšanu šīm sievietēm. Šīs zāles nedrīkst lietot osteoporozes ārstēšanai vīriešiem.

2. Kas Jums jāzina pirms CONBRIZA lietošanas

Nelietojiet CONBRIZA šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret bazedoksifēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir asins trombs vai kādreiz tāds ir bijis (piemēram, kāju asinsvados, plaušās vai acīs);
- ja esat stāvoklī vai varat palikt stāvoklī. Šīs zāles var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā;
- ja Jums ir neskaidras izcelsmes maksts asiņošana. Asiņošanas cēlonis jānoskaidro Jūsu ārstam;
- ja Jums ir aktīvs dzemdes vēzis.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CONBRIZA lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- jo tā lietošana var palielināt asins trombu veidošanās risku. Lai gan tas notiek ļoti reti, šādi trombi var izraisīt nopietnas medicīniskas problēmas, invaliditāti vai nāvi. Konsultējieties ar savu ārstu, lai noskaidrotu, vai Jums pastāv paaugstināts asins trombu veidošanās risks;
- ja kādu laiku nespējat kustēties, piemēram, esat piesaistīta ratiņkrēslam, ilgstoši sēžat vai Jums ir gultas režīms, kamēr atveseļojaties no operācijas vai slimības. Ja ceļojuma laikā Jums ir ilgstoši pārbraucieni, Jums regulāri jāpastaigājas vai jāizkustina kājas un pēdas. Tas nepieciešams tādēļ, ka ilgstoša sēdēšana vienā un tajā pašā pozīcijā var traucēt asins cirkulācijai

un palielināt asins trombu veidošanās risku. Ja Jums nepieciešama ilgstoša imobilizācija vai tiek plānota operācija, svarīgi pārrunāt ar savu ārstu, kā Jūs varētu samazināt asins trombu veidošanās risku;
- ja Jums nav iestājusies menopauze. CONBRIZA ir pētīts tikai sievietēm, kurām ir iestājusies menopauze, tādēļ tās nav ieteicamas;
- ja Jums kādreiz ir bijis paaugstināts triglicerīdu (asinīs sastopams tauku veids) līmenis asinīs;
- ja Jums ir aknu vai smagas nieru slimības;
- ja CONBRIZA lietošanas laikā Jums parādās asiņošana no maksts, Jums tas jāpastāsta savam ārstam;
- ja Jums ir krūts vēzis, jo nav pietiekamas pieredzes šo zāļu lietošanai šādos gadījumos.

Iepriekš minēti daži iemesli, kāpēc šīs zāles var nebūt Jums piemērotas. Ja kāds no tiem attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas pārrunājiet to ar savu ārstu.

Citas zāles un CONBRIZA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā vai nesen esat lietojis.

Grūtniecība un barošana ar krūti

CONBRIZA paredzēta lietošanai tikai sievietēm postmenopauzē. To nedrīkst lietot grūtnieces vai sievietes, kurām varētu iestāties grūtniecība. Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai šīs zāles neizdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties miegaina, Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Šo zāļu lietošanas laikā Jūs varētu novērot ar redzi saistītas problēmas, piemēram, redzes traucējumus. Ja tas notiek, Jums vajadzētu izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, kamēr ārsts nav pateicis Jums, ka to darīt ir droši.

CONBRIZA satur laktozi un nātriju

Šīs zāles satur laktozi (cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot CONBRIZA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Zāļu lietošana Jums jāturpina tik ilgi, cik ārsts Jums norādījis. Lai šīs zāles ārstētu osteoporozi, tās jālieto katru dienu.

- Ieteicamā deva ir viena tablete iekšķīgi katru dienu. Vairāk nekā vienas tabletes dienā lietošana nav efektīvāka un var radīt papildu risku.
- Tableti var lietot jebkurā dienas laikā, ēdienreizes laikā vai starp ēdienreizēm.
- Lietojot šīs zāles, nedrīkst trūkt kalcija un D vitamīna. Konsultējieties ar ārstu, lai noskaidrotu, vai Jūs ar uzturu uzņemat pietiekami daudz kalcija un D vitamīna un vai Jums nevajag papildus lietot kalciju un D vitamīnu. Kalciju un/vai D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus var lietot vienlaicīgi ar šīm zālēm.

Ja esat lietojusi CONBRIZA vairāk nekā noteikts

Izstāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja nejauši esat lietojusi CONBRIZA vairāk, nekā Jums nozīmēts.

Ja esat aizmirsusi lietot CONBRIZA

Ja esat aizmirsusi iedzert tableti, izdariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz ir pienācis laiks lietot nākamo šo zāļu devu, izlaidiet aizmirsto devu un iedzeriet tikai nākamo plānoto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot CONBRIZA

Ja Jūs nolemjat pārtraukt šo zāļu lietošanu pirms nozīmētā terapijas kursa beigām, Jums jākonsultējas ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu vai to lietošanas pārtraukšanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības- pārtrauciet CONBRIZA lietošanu un nekavējoties apmeklējiet ārstu

Retāk (var ietekmēt līdz 1 lietotāju no 100):

- ja Jums ir pazīmes, ka kājās vai plaušās asinsvads ir nosprostots ar asins recekli (trombu), tādas kā sāpīgs pietūkums un apsārtums uz kājām, pēkšņas sāpes krūtīs vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jums ir acs tīklenes vēnas nosprostošanās ar asins recekli (trombu) pazīmes, tādas kā vienpusēji redzes traucējumi vai redzes pasliktināšanās vai redzes miglošanās, vai redzes zudums vienā acī;
- ja Jums rodas kādas no apakšpunktā **„Nelietojiet CONBRIZA šādos gadījumos”** minētajām problēmām.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
  – ja rodas citas blakusparādības, kas ietekmē acis un/vai redzi (ņirboņa vai gaismas zibšņi acīs, sašaurināts redzes lauks un acs vai plakstiņa tūska).

Citas blakusparādības

Daži pacienti CONBRIZA lietošanas laikā novēroja šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 lietotāju no 10):

– muskuļu spazmas (ieskaitot krampjus kājās),
– karstuma viļņi,
– plaukstu, pēdu vai apakšstilbu tūska (perifērā tūska).

Bieži (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10):

– alerģiskas reakcijas (to skaitā paaugstināta jutība un nātrene),
– izsitumi, nieze,
– sausuma sajūta mutē,
– triglicerīdu (asinīs sastopami tauki) koncentrācijas paaugstināšanās asinīs,

– aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās,
– miegainība.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība),
- acu sausums, sāpes acīs, samazināts redzes asums, redzes traucējumi, blefarospazms (nekontrolējama mirkšķināšana vai plakstiņu spazmas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CONBRIZA

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CONBRIZA satur

- Aktīvā viela ir bazedoksifēns. Katra apvalkotā tablete satur bazedoksifēna acetātu, kas atbilst 20 mg bazedoksifēna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, preželatinizēta ciete (kukurūzas), nātrija cietes glikolāts, nātrija laurilsulfāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts, askorbīnskābe, hipromeloze, titāna dioksīds (E171) un makrogols 400 (skatīt 2. punktu "CONBRIZA satur laktozi un nātriju").

CONBRIZA ārējais izskats un iepakojums

CONBRIZA ir balta vai gandrīz balta kapsulas formas apvalkotā tablete, kurai vienā pusē iespiests „WY20". Tablete ir aptuveni 1,5 cm gara. Tās ir iepakotas PVH/Aclar blisteros, un ir pieejami iepakojumi pa 7, 28, 30, 84 vai 90 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Beļģija.

Ražotājs:
Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Little Connell, Newbridge, County Kildare, Īrija.

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/.