

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CONBRIZA 20 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha bazedoxifene acetate ekwivalenti għal 20 mg bazedoxifene.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 142.8 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, ta' lewn bajdani għal ofwajt, f'għamla ta' kapsula b'“WY20” intaljati fuq naħa waħda. Il-pillola għandha tul ta' madwar 1.5 cm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CONBRIZA hi maħsuba għal trattament tal-osteoporozzi wara l-menopawsa f'nisa li qegħdin f'riskju oghla ta' ksur. Intwera tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' ksur vertebrali; l-effikaċja fi ksur tal-ġenbejn ma gietx stabilta.

Fl-għażla ta' CONBRIZA jew ta' terapiji oħra, li jinkludu estrogeni, għal nisa individwali wara l-menopawsa, għandha tingħata konsiderazzjoni għas-sintomi tal-menopawsa, l-effetti fuq it-tessuti tal-utru u tas-sider, ir-riskji kardjovaskulari u l-benefiċċji (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' CONBRIZA hi ta' pillola waħda kuljum fi kwalunkwe hin tal-ġurnata, mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2).

Doži akbar minn 20 mg mhux rakkomandati għaliex ma hemm xejn li juri żieda fl-effikaċja u doži aktar għoljin jistgħu jiġu assoċjati ma riskju addizzjonali (ara sezzjoni 5.1).

Kalċju supplementali u/jew vitamina D għandhom jiġu miżjudha mad-dieta jekk ma jkunx qed jittiehed biżżejjed kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Bazedoxifene ma ġiex evalwat biżżejjed f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever; għalhekk, kawtela trid tittiehed f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Ebda tibdil fid-doża mhu meħtieġ f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat.

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bazedoxifene ma ġewx evalwati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied; l-użu f'din il-popolazzjoni mhux irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti anzjani

Ebda tibdil fid-doża mhu meħtieġ minhabba l-età (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm ebda użu relevanti ta' bazedoxifene fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f' sezzjoni 6.1.

Każijiet tromboembolitiċi venużi attivi jew tal-passat, li jinkludu trombożi profonda fil-vina (tas-saqajn), emboliżmu pulmonari u trombożi fil-vina retinali.

CONBRIZA huwa indikat biss għall-użu fin-nisa fi żmien ta' wara l-menopawsa. Bazedoxifene m'għandux jittiehed min-nisa li għad jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Emorraġija fl-utru mingħajr spjegazzjoni.

Pazjenti b'sinjali jew sintomi ta' kanċer endometrijali: is-sigurtà f'dan il-grupp ta' pazjenti ma ġietx studjata b'mod xieraq.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-użu ta' CONBRIZA mhux rrakkomandat f'nisa b'riskju ogħla ta' każijiet tromboembolitiċi venużi. CONBRIZA huwa assoċjat ma żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE). Fi provi kliniċi, l-aktar rata għolja ta' VTE ġiet osservata matul l-ewwel sena ta' trattament, b'riskju relattiv ta' 2.69 meta mqabbel mal-plaċebo. Wara 3 snin, ir-riskju relattiv kien ta' 1.63 u wara 5 snin ta' studju ir-riskju relattiv kien ta' 1.50; wara 7 snin ir-riskju relattiv kien ta' 1.51 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-fatturi ta' riskju assoċjati ma' każijiet ta' VTE fil-provi kliniċi kienu jinkludu: età avvanzata, obeżità, immobilizzazzjoni, kirurġija, trawma maġġuri u malinnità. CONBRIZA għandu jitwaqqaf qabel u matul immobilizzazzjoni fit-tul (eż., rkupru wara intervent kirurġiku, serħan fit-tul fis-sodda), u t-terapija għandu jerga' jtkompla biss wara li l-pazjent ikun jista' jerga' jimxi. Barra minn hekk, nisa li jkun qed jieħdu CONBRIZA għandhom jingħataw parir sabiex jiċċaqilqu kull tant żmien waqt li jkun qed jivvjaġġaw fit-tul.

Bazedoxifene ma ġiex studjat f'nisa ta' qabel il-menopawsa. Is-sigurtà tiegħu fin-nisa ta' qabel il-menopawsa ma ġiex stabbilit u l-użu tiegħu mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Ma hemmx evidenza ta' proliferazzjoni endometrijali. Mhux mistenni li jkun hemm emorraġija fl-utru waqt it-terapija b'CONBRIZA u għalhekk kull każ għandu jiġi mistharreġ sew.

Bazedoxifene ma ġiex studjat f'nisa li l-livell ta' trigliċeridi hu ta' >300 mg/dl (> 3.4 mmol/litru). Huwa jista' jgħolli l-livelli ta' trigliċeridi fis-serum; għalhekk, kawtela hi meħtieġa f'pazjenti magħrufin li għandhom ipertrigliċeridemija (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' CONBRIZA f'pazjenti bil-kanċer tas-sider ma ġiex studjata. Ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu konkometanti ma' sustanzi użati fil-kura tal-kanċer tas-sider fi stadju bikri jew

avvanzat. Għallhekk, bazedoxifene mhux rakkomandat għall-kura jew il-prevenzjoni ta' kanċer tas-sider.

Bazedoxifene ma għiex evalwat biżżejjed f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever; il-kawtela għandha tintuża f'din il-popolazzjoni.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied urew żieda ta' 4.3 drabi aktar fl-erja taħt il-kurva (AUC) [medja] meta mqabbel ma' kontrolli. L-użu f'din il-popolazzjoni mhix rakkomandata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

CONBRIZA fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari marbutin mal-intolleranza għal galactose, id-defiċjenza ta' total lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju ta' 30 jum, bazedoxifene żied il-konċentrazzjonijiet ta' globulini li jintrabtu ma' ormoni, li jinkludu globulini li jintrabtu ma' kortikosteroidi (CBG), globulini li jintrabtu ma' ormoni tas-sess (SHBG) u globulini li jintrabtu ma' thyroxine (TBG).

Bazedoxifene jgħaddi minn metabolizmu permezz tal-enzimi tal-uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) fil-passaġġ intestinali u fil-fwied (ara sezzjoni 5.2). Il-metabolizmu ta' bazedoxifene jista' jiżdied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi magħrufin li jinduċu l-UGTs, bħal rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, u phenytoin, li potenzjalment iwasslu għal konċentrazzjonijiet sistemiċi mnaqqsa ta' bazedoxifene.

Bazedoxifene jgħaddi minn ftit jew l-ebda metabolizmu medjat minn cytochrome P450 (CYP). Bazedoxifene ma jinduċix jew jimpedixxi l-attivitàjiet ta' iżoenzimi ewlenin ta' CYP. Tagħrif *in vitro* jissuġerixxi li bazedoxifene x'aktarx li ma jirreaġixxi ma' prodotti mediċinali li jingħataw flimkien minhabba metabolizmu medjat minn CYP.

Ma dehrux interazzjonijiet farmakokinetiċi sinifikanti bejn bazedoxifene u l-prodotti mediċinali li ġejjin: ibuprofen, atorvastatin, azithromycin jew antaċidi li fihom l-aluminju u magnesium hydroxide. Skont il-karatteristiċi tar-rabta ta' bazedoxifene mal-proteini fil-plażma li kienu *in vitro*, interazzjonijiet ma' warfarin, digoxin u diazepam mhumix probabbli li jseħħu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

CONBRIZA għandha tintuża biss f'nisa wara l-menopawsa. Hija kontraindikata f'nisa li għad jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' bazedoxifene waqt it-tqala. L-istudji fil-fniek urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Treddigh

Mhux magħruf jekk bazedoxifene joħroġ fil-ħalib tal-bniedem. CONBRIZA huwa indikat biss għall-użu f'nisa ta' wara l-menopawża (ara sezzjoni 4.3) u ma għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-istudji fil-fniek urew avvenimenti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Mhux maghruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

CONBRIZA għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Fi provi kliniċi, il-hedla kienet irrapportata bħala reazzjoni avversa, u l-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar l-effetti potenzjali fuq is-sewqan u l-użu ta' magni.

Pazjenti jistgħu jesperjenzaw sintomi viżivi bħal disturb fl-akutezza tal-vista u vista mċajpra. Jekk ikun hemm sintomi bħal dawn il-pazjenti għandhom jevitaw is-sewqan jew użu ta' magni li jehtiegu perċezzjoni viżiva preċiża sakemm is-sintomi jkunu għaddew, jew sakemm huma jkunu ngħataw parir mediku li m'hemmx periklu b'dan.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' CONBRIZA għet evalwata f'żewġ provi multicentrali, ta' Fażi 3, li kienu *double-blind*, każwali, bi placebo bħala kontroll u b'kontrolli attivi: 7,492 mara li diġà kellhom il-menopawsa li setgħu jiġu evalwati fi prova ta' tliet snin ta' kura għall-osteoporozzi (1,886 mara rċeviet bazedoxifene 20 mg; 1,872 mara rċeviet bazedoxifene 40 mg; 1,849 mara rċeviet raloxifene; 1,885 mara rċeviet placebo) u 1,583 mara li diġà kellhom il-menopawsa li setgħu jiġu evalwati fi prova ta' sentejn fuq il-prevenzjoni tal-osteoporozzi (321 mara rċeviet bazedoxifene 10 mg; 322 mara rċeviet bazedoxifene 20 mg; 319-il mara rċeviet bazedoxifene 40 mg; 311-il mara rċeviet raloxifene; 310 nisa rċevew il-placebo).

Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi li sehhew waqt il-provi kliniċi kienu minn ħfief sa moderati u ma wasslux sabiex titwaqqaf it-terapija.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti relatati mal-medicina fi studji każwali u *double-blind* kienu fwawar u spażmi muscolari (li kienu jinkludu l-buġhawwieġ fir-riglejn).

Tabella b'lista ta' avvenimenti avversi

Id-dejta tas-sigurtà fit-tabella li ġejja hija miksuba kemm minn provi kliniċi kif ukoll minn rapportar spontanju ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kkategorizzati skont il-frekwenzi li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi hdan kull grupp tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentanti skont is-serjetà dejjem tonqos tagħhom.

Sistema tal- klassifika tal- organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fis- sistema immuni		Sensittività eċċessiva		
Disturbi fis- sistema nervuża		Hedla		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fl-ghajnejn			Tromboži fil-vina retinali*	Disturbi fil-vista/Episodji okulari [#]
Disturbi fil-qalb				Palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	Fwawar		Tromboži profunda tal-vina*, tromboflebite superficjali	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Embolizmu pulmonari*	
Disturbi gastro-intestinali		Halq xott		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Urtikarja, raxx, prurite		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Spazmi muskolari (li jinkludu l-bughaww ieġ fir-riġlejn)			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edema periferali			
Investigazzjonijiet		Żieda fil-livell ta' trigliceridi fid-demm, żieda f'alanine aminotransferase ; żieda f'aspartate aminotransferase .		

Deskrizzjoni ta' avvenimenti avversi magħżula

*Fil-prova ta' trattament għall-osteoporozzi f'7,492 individwu li setgħu jiġu evalwati (età medja=66 sena), in-nisa trattati b'bazedoxifene kellhom riskju oġġla ta' tromboemboliżmu fil-vina (tromboži profunda tal-vina, emboliżmu pulmonari u tromboži fil-vina retinali). Ir-rata għal kull 1,000 sena tan-nisa matul il-perijodu ta' 3 snin tal-istudju kienet ta' 2.86 fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg u 1.76 fil-grupp tal-plaċebo, u matul il-perijodu ta' 5 snin tal-istudju kienet ta' 2.34 fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg u 1.56 fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata għal kull 1,000 sena tan-nisa matul il-perijodu ta' 7 snin tal-istudju kienet ta' 2.06 fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg u 1.36 fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata ta' VTE

kienet l-aktar għolja fl-ewwel sena b'riskju relattiv ta' 2.69. Wara 3 snin ir-riskju relattiv kien ta' 1.63 u wara 5 snin ta' perijodu ta' studju, ir-riskju relattiv kien ta' 1.50. Wara 7 snin ta' perijodu ta' studju, ir-riskju relattiv kien ta' 1.51 (ara sezzjoni 5.1). Każijiet tromboembolitiċi venużi oħrajn jistgħu jseħħu wkoll.

#Wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kien hemm rapporti ta' avvenimenti oħra fl-għajnejn għajr trombożi fil-vini tar-retina. Dawn ir-rapporti jinkludu tnaqqis fl-akutezza tal-vista, vista mċajpra, fototopsja, difett fil-kamp viżwali, indeboliment tal-vista, għajn xotta, edima fil-kappell tal-għajn, blefarospazmu, ugiġh fl-għajnejn u nefħa fl-għajnejn. In-natura ta' min fejn ġejjin dawn l-avvenimenti mhix ċerta. Pazjenti għandhom ikunu avżati biex ifittxu attenzjoni medika jekk ikollhom sintomi fl-għajnejn.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, m'hemmx antidot speċifiku, u t-trattament irid ikun sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni sesswali u modulatori tas-sistema ġenitali, modulator silettiv tar-riċettatur tal-estrogen; Kodiċi ATC: G03XC02.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Bazedoxifene jappartjeni għal kategorija ta' komposti li jissejhu modulatori silettivi tar-riċetturi tal-estrogen (SERMs). Bazedoxifene jaġixxi kemm bħala agonista u/jew bħala antagonist tar-riċettur tal-estrogen, skont it-tip ta' ċellula u ta' tessut u l-ġeni fil-mira. Bazedoxifene jnaqqas ix-xedd tal-għadam u jnaqqas ukoll il-markers bijokimiċi tat-tibdil tal-għadam lura għall-margini ta' qabel il-menopawsa. Dawn l-effetti fuq l-immudellar mill-ġdid ta' għadam iwasslu għal zieda fid-densità minerali tal-għadam (BMD), li min-naħa tagħhom jikkontribwixxu għal tnaqqis fir-riskju ta' ksur. Bazedoxifene jiffunzjona prinċipalment bħala antagonist għar-riċettatur tal-estrogen fit-tessuti tal-utru u tas-sider.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' bazedoxifene ġiet stabbilita f'żewġ provi multicentrali, ta' Fażi 3 li kienu double-blind, każwali, bi placebo bħala kontroll jew bħala kontrolli attivi: prova ta' kura għall-osteoporozzi ta' 3 snin u prova ta' prevenzjoni tal-osteoporozzi ta' sentejn.

Prova tal-kura għall-osteoporozzi

Fl-istudju dwar it-trattament tal-osteoporozzi, 7,492 mara li diġà kellhom il-menopawsa (età medja ta' 66 sena; fuq firxa ta' etajiet bejn il-50 u l-85 sena u bi żmien medju ta' dsatax-il sena u nofs mill-menopawsa) irċewew bazedoxifene (20 jew 40 mg kuljum), raloxifene (60 mg kuljum), jew placebo sabiex tiġi evalwata l-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid fuq 3 snin (studju prinċipali ta' 3 snin). L-istudju prinċipali ta' 3 snin ġie eżiż darbtejn, b'żewġ estensjonijiet tat-tip double blind, li damu sentejn kull waħda ikkontrollati mil-placebo u li irriżulta f'trattament li b'kollox dam sa 7 snin (studju ta' 7 snin). Total ta' 3,146 individwu komplew bl-ewwel sentejn ta' estensjoni (bazedoxifene 20 mg: n=1,047, bazedoxifene 40/20 mg: n=1,041, placebo: n=1,058). Id-doża ta' 40 mg ta'

bazedoxifene ġiet imnaqqsa għal doża ta' 20 mg, wara bejn wiehied u iehor 4 snin. Il-grupp ta' raloxifene twaqqaf matul l-ewwel sentejn ta' estensjoni. Total ta' 1,732 individwu komplew bit-tieni sentejn ta' estensjoni (bazedoxifene 20mg: n=560, bazedoxifene 40/20 mg: n=582, u placebo: n=590). L-individwi kollha kellhom jirċievu 1,200 mg ta' kalċju elementali u 400 IU ta' vitamina D kuljum. Dan l-istudju kien jinkludi prinċipalment individwi Kawkasi (87.3%) li kienu jew osteoporotiċi mingħajr ksur vertebrali fil-linja bażi (punteġġ-T tal-BMD fis-sinla lumbari [LS] jew l-għonq femurali [FN] bejn -2.5 u -4.0) jew osteoporotiċi, b'tal-anqas ksur vertebrali wiehied ħafif bħala linja bażi. Il-punteġġi T tal-LS u FN medji fil-linja bażi kienu -2.4 u -1.7, rispettivament.

Kien hemm tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid wara 3 snin ta' trattament b'bazedoxifene 20 mg (42%), bazedoxifene 40 mg (37%) u raloxifene 60 mg (42%) meta mqabbel mal-placebo. It-tnaqqis fl-inċidenza ta' ksur vertebrali kien jixxiebah fost il-gruppi ta' trattament ta' bazedoxifene u raloxifene. L-effett ta' trattament kien l-istess fost dawk li kellhom u dawk li ma kellhomx ksur vertebrali prevalenti (Tabella 1).

Tabella 1: Effett ta' bazedoxifene fuq ir-riskju marbut ma' ksur vertebrali wara 3 snin ta' trattament

	Għadd ta' individwi Bazedoxifene 20 mg	Placebo	Tnaqqis fir-riskju assolut	Tnaqqis fir-riskju relattiv (95% CI)
Għadd totali ta' individwi	n=1,724	n=1,741		
Għadd (%) ^a ta' individwi bi ksur vertebrali ġdid	35 (2.34%)	59 (4.07%)	1.73%	42% ^b (11%, 62%)
Individwi mingħajr ksur fil-linja bażi	n=757	n=760		
Għadd (%) ^a ta' individwi bi ksur vertebrali ġdid ta' ≥1	13 (1.98%)	20 (3.13%)	1.15%	35% ^c
Individwi bi ksur fil-linja bażi ta' ≥1	n=967	n=981		
Għadd (%) ^a ta' individwi bi ksur vertebrali ġdid ta' ≥1	22 (2.63%)	39 (4.80%)	2.17%	45% ^d (6%, 68%)

^a stimi ta' rati ta' Kaplan-Meier

^b valur p=0.015

^c valur p=0.22

^d valur p=0.035

Wara 5 snin ta' trattament, l-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid baqgħet aktar baxxa fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg (4.49%) meta mqabbla ma' dik tal-placebo (6.82%) b'nuqqas relattiv fir-riskju ta' 36% (p=0.014).

Wara 7 snin ta' trattament, l-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid baqgħet aktar baxxa fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg (7.64%) meta mqabbla ma' dik tal-placebo (9.90%) b'nuqqas relattiv fir-riskju ta' 30% (p=0.022).

L-inċidenza ta' ksur mhux vertebrali marbut mal-osteoporozzi kien simili fost il-gruppi b'bazedoxifene 20 mg (5.68%), raloxifene 60 mg (5.87%), u l-placebo (6.26%). F'analizi li saret wara dan, il-probabilità ta' ksur f'10 snin bħala indici ta' riskju ta' ksur fil-linja bażi kienet stabilita. Il-medja ta' probabilità ta' ksur f'10 snin ta' ksur osteoporotiku ewlieni għal popolazzjoni kollha li ġiet studjata kien ta' 11%. F'individwi trattati b'bazedoxifene, l-inċidenza ta' ksur kienet marbuta mar-riskju ta' ksur fil-linja bażi: aktar ma hemm riskju għoli ta' ksur, aktar huwa ta' benefiċċju t-trattament b'bazedoxifene. F'individwi bi probabilitajiet ta' ksur fuq 10 snin ta' madwar 16% jew aktar, bazedoxifene kien assoċjat ma tnaqqis sinifikanti fir-riskju tal-ksur kliniku kollu.

F'analizi li saret wara dan, ir-riskju relattiv għal ksur mhux vertebrali f'individwi trattati b'bazedoxifene naqas meta kien hemm żieda fil-probabilità ta' ksur. F'individwi bi probabilità ta' ksur ta' 20% jew aktar (n = 618), ir-riskju ta' ksur mhux vertebrali f'individwi trattati b'bazedoxifene tnaqqas b'55% (95% CI: 18-76) meta mqabbel ma' individwi trattati bi placebo.

Iż-żieda fil-BMD tal-LS meta bazedoxifene 20 mg u raloxifene 60 mg kienu mqabbla ma' placebo kienet sinifikanti wara 6 xhur (1.02% u 1.29%, rispettivament) u baqgħet tiġi mantnuta għal 3 snin (1.32% u 2.08%, rispettivament). L-effett ta' bazedoxifene fuq il-BMD f'siti skelettriċi oħra kien simili. Iż-żidiet ta' BMD meta mqabbla mal-placebo baqgħu statistikament sinifikanti f'kull post skelettriku, matul il-5 snin ta' trattament b' bazedoxifene. Wara 7 snin ta' trattament b'bazedoxifene, iż-żidied ta' BMD meta mqabbla mal-placebo baqgħu statistikament sinifikanti fl-għonq femurali, fit-trochanter femurali, u fl-għadam kollha tal-ġenbejn. Wara 7 snin, iż-żieda mil-linja bażi fil-BMD tal-spina lumbari fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg ma kinitx statistikament aktar għolja meta mqabbla mal-placebo.

Kien meħtieġ li individwi jitwaqqfu milli jkomplu għaddejjin bl-istudju meta kien hemm telf eċċessiv ta' għadam jew ksur vertebrali inċidentali. Dan il-waqfien kien statistikament sinifikanti b'mod aktar frekwenti fil-grupp tal-placebo (4.0%) milli fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg (2.8%) jew raloxifene 60 mg (2.1%).

Prova ta' prevenzjoni tal-osteoporozzi

L-istudju dwar il-prevenzjoni (1,583 individwu; età medja, 58 sena; medja ta' snin mill-menopawsa, 11) qabbel l-effetti tal-BMD fost bazedoxifene (10, 20, jew 40 mg kuljum), raloxifene (60 mg kuljum), u l-placebo. L-individwi kollha rċewew supplimenti tal-kalċju kuljum; il-maġġoranza rċewew 600 mg kalċju (eż. Caltrate™) kuljum, filwaqt li xi wħud rċewew sa 1,200 mg kuljum. Dan l-istudju kien jinkludi individwi li kellhom LS jew għonq FN b'punteġġ T tal-BMD ta' mhux inqas minn -2.5. Il-punteġġ T medjan kien f'medda ta' bejn -0.6 sa -1.4, skont il-lok skelettriku.

Il-BMD kien priżervat f'individwi trattati b'20 mg bazedoxifene u 60 mg raloxifene, waqt li telf sinifikanti fil-BMD kien osservat f'pazjenti li kienu qed jieħdu l-placebo. Iż-żieda fil-BMD tal-LS b'bazedoxifene 20 mg u raloxifene 60 mg, meta mqabbel mal-placebo kienet sinifikanti wara 6 xhur (1.14% u 1.26%, rispettivament) u baqgħet tinżamm għal sentejn (1.41% u 1.49%, rispettivament). L-effett ta' bazedoxifene fuq il-BMD f'siti skelettriċi oħra kien l-istess.

Sigurtà klinika

Analizi tal-istomorfometrija tal-għadam u l-bidla tal-għadam

Fl-istudju dwar it-trattament tal-osteoporozzi f'7,492 mara li diġà għaddew mill-menopawsa (età medja = 66 sena), 121 bijopsija tal-għadam kienu miksuba mill-kresta ilijaka wara l-ghoti ta' fluorochrome ttikkettat mill-individwi fil-gruppi ta' bazedoxifene, raloxifene u l-placebo (bazedoxifene 20 mg = 28; bazedoxifene 40 mg = 29, raloxifene 60 mg = 32, placebo = 32) wara madwar sentejn jew 3 snin ta' trattament. L-analizi istoloġika ta' bijopsiji tal-għadam mill-gruppi kollha ta' trattament urew formazzjoni ta' għadam lamellari normali f'individwi trattati kollha. Ma kienx hemm evidenza ta' osteomalaċja, fibrozi peritrabekulari jew tal-mudullun, tossiċità ċellulari jew għadam minsuġ f'xi wieħed mill-kampjuni ta' bijopsiji tal-għadam f'xi wieħed mill-gruppi ta' trattament. Analizi istomorfometrika irriverlat mineralizzazzjoni normali, kif deher bil-preżenza ta' ħxuna normali tal-osteoid, il-ħin ta' dewmien għal mineralizzazzjoni normali, u r-rata ta' appożizzjoni minerali.

Fl-istudju dwar it-trattament għall-osteoporozzi, terapija b'bazedoxifene 20 mg u raloxifene 60 mg irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fil-markers tas-serum għax-xedd tal-għadam (C-telopeptide) u għal formazzjoni tal-għadam (osteocalcin), meta mqabbel ma' placebo, li jindika tnaqqis fil-bidla tal-għadam. Tnaqqis medjan mil-linja bażi 'il fuq minn 25% għal C-telopeptide u osteocalcin kien osservat għal terapija b'bazedoxifene. Tnaqqis simili fir-rata tat-tibdil tal-għadam gie osservat fl-istudju ta' prevenzjoni tal-osteoporozzi.

Effetti fuq il-metaboliżmu tal-lipidi u fuq is-sistema kardijaka

Fl-istudju dwar it-trattament għall-osteoporozzi wara 3 snin, bazedoxifene 20 mg u raloxifene 60 mg urew tnaqqis sinifikanti fil-kolesterol totali fis-serum, kolesterol tal-lipoproteini ta' densità baxxa (LDL) u żieda sinifikanti fil-kolesterol tal-lipoproteini ta' densità għolja (HDL) meta mqabbel mal-plaċebo. Il-bidla perċentwali medjana mil-linja bażi ta' kolesterol totali, kolesterol LDL u kolesterol HDL b' bazedoxifene 20 mg kienet ta' -3.75%, -5.36% u 5.10%, rispettivament, u kienet simili għal dik osservata b' raloxifene 60 mg. L-effett fuq it-trigliceridi fil-gruppi ta' bazedoxifene 20 mg u raloxifene 60 mg kienu simili għal plaċebo. Dan il-profil ta' lipidi inżamm matul il-7 snin ta' trattament. L-effett tat-trattament fuq il-lipidi kien simili fl-istudju ta' prevenzjoni tal-osteoporozzi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn il-bidliet għadha ma gietx stabilita.

Fil-prova tat-trattament ta' osteoporozzi f' 7,492 individwu (eta' medja = 66 sena), in-nisa trattati b' bazedoxifene kellhom żieda fir-riskju ta' VTE (trombozi profonda tal-vina, emboliżmu pulmonari u trombozi fil-vina retinali) (ara sezzjoni 4.8). L-aktar rata għolja ta' VTE għal kull 1,000 sena tan-nisa matul il-perijodu ta' kura ta' wara, giet osservata matul l-ewwel sena: 4.64 fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg u 1.73 fil-grupp tal-plaċebo (riskju relattiv ta' 2.69). Ir-rata għal kull 1,000 sena tan-nisa matul il-perijodu ta' 3 snin tal-istudju kienet ta' 2.86 fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg u 1.76 fil-grupp tal-plaċebo (riskju relattiv ta' 1.63). Ir-rata għal kull 1,000 sena tan-nisa matul il-perijodu ta' 5 snin tal-istudju kienet ta' 2.34 fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg u 1.56 fil-grupp ta' plaċebo (riskju relattiv ta' 1.50). Wara 7 snin, ir-rata għal kull 1,000 sena tan-nisa kienet ta' 2.06 fil-gruppi ta' bazedoxifene 20 mg u 1.36 tal-plaċebo (riskju relattiv ta' 1.51).

Effetti ċerebrovaskulari

Fl-istudju prinċipali ta' 3 snin, ir-rata ta' puplesiji iskemiċi għal kull 1,000 sena tan-nisa kienet simili bejn il-gruppi ta' 20 mg bazedoxifene (1.98) u tal-plaċebo (2.2) u kienet aktar għolja fil-grupp ta' 40 mg bazedoxifene (2.72). Ir-rata ta' attakki iskemiċi li jgħaddu (TIA) għal kull 1,000 sena tan-nisa kienet simili bejn il-gruppi ta' 20 mg bazedoxifene (1.1) u tal-plaċebo (0.88) u kienet aktar għolja fil-grupp ta' 40 mg bazedoxifene (1.59).

Wara 5 snin ta' trattament ir-rata ta' puplesiji iskemiċi għal kull 1,000 sena tan-nisa kienet simili bejn il-gruppi ta' 20 mg bazedoxifene (1.87) u l-gruppi tal-plaċebo (2.02). Ir-rata għal kull 1,000 sena tan-nisa għal-TIA kienet aktar għolja fil-grupp ta' 20 mg bazedoxifene (0.94) meta mqabbla ma' dik tal-plaċebo (0.62).

Wara 7 snin ta' trattament, ir-rata ta' puplesiji iskemiċi għal kull 1,000 sena tan-nisa kienet l-istess fil-gruppi ta' 20 mg bazedoxifene (1.78) u fil-gruppi tal-plaċebo (1.78). Ir-rata għal kull 1,000 sena tan-nisa għal-TIA kienet aktar għolja fil-grupp ta' 20 mg bazedoxifene (0.96) meta mqabbla ma' dik tal-plaċebo (0.55).

Effetti fuq l-utru

Fl-istudju dwar it-trattament tal-osteoporozzi, ultrasonografija transvaginali (TVU) wriet bidla minima fil-ħxuna endometrijali fil-gruppi ta' trattament bil-plaċebo (-0.08 mm, n=131), b' bazedoxifene 20 mg (-0.07 mm, n=129), u b' raloxifene 60 mg (0.16 mm, n=110), wara sentejn. Ma 3 snin, ma kienx hemm każijiet ta' kanċer endometrijali u każ wiehed (0.1%) ta' iperplasja endometrijali fl-individwi trattati b' bazedoxifene 20 mg. Kien hemm każ wiehed (0.1%) ta' kanċer endometrijali, każ wiehed ta' sarkoma (0.1%), u każ wiehed (0.1%) ta' iperplasja endometrijali fl-individwi trattati b' raloxifene 60 mg. Kien hemm 3 każijiet (0.2%) ta' kanċer endometrijali u każ wiehed (0.1%) ta' iperplasja endometrijali fil-grupp tal-plaċebo. Polipi endometrijali kienu ddijanjosati f' 10 individwi fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg, 17-il individwu fil-grupp ta' raloxifene 60 mg, u 11-il individwu fil-grupp tal-plaċebo sat-36 xahar.

Wara 5 snin ta' trattament, il-ħxuna tal-endometriju fil-grupp ta' bazedoxifene 20mg ma nbidilx u baqa' simili għal-dak tal-plaċebo; ma kienx hemm każijiet ta' kanċer tal-endometriju fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg meta mqabbel mas-6 każijiet fil-grupp ta' plaċebo ($p < 0.05$).

Wara 7 snin ta' trattament, il-ħxuna tal-endometriju fil-grupp ta' bazedoxifene 20mg ma nbidlitx u baqgħet simili għal dik tal-plaċebo; ma kienx hemm każijiet ta' kanċer tal-endometriju fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg meta mqabbel mas-7 każijiet fil-grupp tal-plaċebo ($p < 0.008$).

Fl-istudju dwar il-prevenzjoni tal-osteoporozzi, TVU wriet bidliet żgħira mil-linja bażi fil-ħxuna endometrijali fil-gruppi ta' trattament trattati bi placebo (-0.24 mm, n=154), b'bazedoxifene 20 mg (-0.06 mm, n=158) u b'raloxifene 60 mg (0.01 mm, n=154) wara sentejn. Ma kinux identifikati każijiet ta' iperplasja jew malinnità endometrijali fl-ebda waħda mill-individwi trattati b'bazedoxifene jew raloxifene.

Effetti fuq is-sider

Fl-istudju dwar it-trattament għall-osteoporozzi, l-inċidenza ta' każijiet avversi relatati mas-sider fil-grupp ta' bazedoxifene kien simili għal placebo sa 3 snin. Kien hemm 5 każijiet ta' kanċer tas-sider għal kull 4,591 sena tan-nies wara l-kura fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg (1.09 kull 1,000), 7 każijiet ta' kanċer tas-sider għal kull 4,526 sena tan-nies wara l-kura fil-grupp ta' raloxifene 60 mg (1.55 kull 1,000), u 8 każijiet ta' kanċer tas-sider għal kull 4,604 snin tan-nies wara l-kura fil-grupp ta' placebo (1.74 kull 1,000). Wara 5 snin ta' trattament kien hemm 9 każijiet ta' kanċer fis-sider fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg (1.40 għal kull 1,000 sena tan-nisa) u 10 każijiet fil-grupp ta' placebo (1.56 għal kull 1,000 sena tan-nisa). Wara 7 snin ta' trattament, kien hemm 13-il każ ta' kanċer fis-sider fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg (1.78 għal kull 1,000 sena tan-nisa) u 11-il każ ta' kanċer fis-sider fil-grupp tal-placebo (1.50 għal kull 1,000 sena tan-nisa).

Fl-istudju dwar il-prevenzjoni tal-osteoporozzi, l-inċidenza ta' każijiet avversi relatati mas-sider (tenerezza tas-sider, uġiġġ, kanċer tas-sider, neoplażmu beninn tas-sider) fil-gruppi ta' bazedoxifene 20 mg u raloxifene 60 mg kienu simili għal placebo.

Fl-istudju ta' densità tas-sider, studju iehor tat-trattament ta' osteoporozzi, 444 ta' nisa li diġa għaddew mill-menopawża (età medja = 59 sena) b'osteoporozzi minn kull wieħed mill-4 gruppi tat-trattamenti, ġew evalwati għal bidla mammografika fid-densità tas-sider wara 24 xahar. Il-bidla mammografika medja fid-densità tas-sider fil-grupp ta' bazedoxifene 20 mg imnaqqsa b'mod sinifikanti mill-linja bażi (-1.45 punti percentwali, $p < 0.05$) filwaqt li ma ġiet osservata l-ebda bidla fil-grupp ta' placebo (-0.15 punti percentwali).

Effetti fuq it-tumuri malinni tat-tirojde u tal-ovarji

Fl-istudju dwar it-trattament għall-osteoporozzi li sar fuq 7,492 mara li diġa għaddew mill-menopawża (età medja, 66 sena), kien hemm 5 każijiet ta' kanċer fit-tirojde (0.69 għal kull 1,000) fost 1,886 individwu trattati b'bazedoxifene (20 mg), u kien hemm każ wieħed ta' kanċer fit-tirojde (0.14 għal kull 1,000) fost 1,885 individwu trattati bil-placebo, wara 7 snin ta' trattament. Sa 5 snin, ma kien hemm l-ebda każijiet ta' kanċer fit-tirojde fil-grupp ta' trattament ta' 40 mg.

Fl-istudju dwar it-trattament għall-osteoporozzi li sar fuq 7,492 mara li diġa għaddew mill-menopawża (età medja, 66 sena), kien hemm 5 każijiet ta' kanċer fl-ovarji (0.69 għal kull 1,000) fost 1,886 individwu trattati b'bazedoxifene (20 mg), u ma kien hemm l-ebda każ ta' kanċer fl-ovarji fost 1,885 individwu trattati bil-placebo, wara 7 snin ta' trattament. Sa 5 snin, kien hemm każ wieħed ta' kanċer fl-ovarji fil-grupp ta' trattament ta' 40 mg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi medji ta' bazedoxifene wara dozi multipli f'niswa wara l-menopawża, b'saħħithom li jistgħu jiċċaqilqu u li waslu għall-menopawża b'mod naturali jew kellihom oforektomija bilaterali huma miġbura fil-qasir f'Tabella 2.

Tabella 2. Medja ± SD mill-parametri farmakokinetiċi ta' bazedoxifene (n=23)

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng•h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Doża multipla					
20 mg/jum	6.2 ± 2.2	1.7 ± 1.8	28 ± 11	82 ± 37	4.1 ± 1.7

Assorbiment

Bazedoxifene jiġi assorbit malajr b' $t_{\max}$ ta' madwar sagħtejn u jesebixxi żieda lineari fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma għal dożi waħdanin minn 0.5 mg sa 120 mg u għal dożi multipli ta' kuljum minn 1 mg sa 80 mg. Il-bijodisponibilità assoluta ta' bazedoxifene hi madwar 6%.

Meta ngħataw dożi waħdanin ta' 20 mg bazedoxifene ma' ikla li fiha ħafna xaħam, $C_{\max}$ u AUC żdiedu bi 28% u 22%, rispettivament. Studju addizzjonali li jevalwa l-effetti ta' ikla b'ammont medju ta' xaħam standard fuq il-farmakokinetika ta' bazedoxifene fi stadju fiss wera żieda ta' 42% u 35% f' $C_{\max}$ u AUC, rispettivament, meta 20 mg bazedoxifene ngħata mal-ikel. Minhabba li dawn il-bidliet mhumiex ikkonsidrati klinikament rilevanti, bazedoxifene jista' jingħata mingħajr ma jitqies il-ħin tal-ikel.

Distribuzzjoni

Wara l-ġħoti minn ġol-vina ta' doża ta' 3 mg ta' bazedoxifene, il-volum ta' distribuzzjoni huwa ta' 14.7 ± 3.9 l/kg. Bazedoxifene jintrabat ħafna (98% - 99%) mal-proteini tal-plażma *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Id-dispożizzjoni metabolika ta' bazedoxifene f'nisa wara l-menopawsa ġiet iddeterminata wara l-ġħoti orali ta' 20 mg bazedoxifene radjutikkettat. Bazedoxifene jiġi metabolizzat b'mod estensiv fin-nisa. Il-passaġġ metaboliku ewlieni hu permezz tal-glukuronidazzjoni. Hemm ftit jew l-ebda attività li tidher li hija medjara minn cytochrome P450. Bazedoxifene-5-glucuronide huwa l-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni. Il-konċentrazzjonijiet ta' dan il-glucuronide huma madwar 10 darbiet oghla minn dawk tas-sustanza attiva mhix mibdula fil-plażma.

Eliminazzjoni

Bazedoxifene jiġi eliminat b'*half-life* ta' madwar 30 siegħa. Konċentrazzjonijiet fi stadju fiss jintlaħqu fit-tieni ġimgha meta jingħata darba kuljum. It-tneħħija orali apparenti ta' bazedoxifene hi ta' madwar 4 sa 5 l/h/kg. Il-passaġġ ewlieni ta' eliminazzjoni ta' bazedoxifene radjutikkettat hu fl-ippurġar, u inqas minn 1% tad-doża tiġi eliminata fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Id-dispożizzjoni ta' doża waħda ta' 20 mg bazedoxifene kienet mqabbla fost pazjenti b'indeboliment tal-fwied [Klassi Child-Pugh A (n=6), B (n=6), u Ċ (n=6)] u individwi b'funzjoni tal-fwied normali (n=18). Fuq medja, il-pazjenti b'indeboliment tal-fwied urew żieda ta' 4.3 drabi fl-AUC meta mqabbel mal-kontrolli. Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx evalwati aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied. L-użu f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti mhux irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Tagħrif kliniku limitat (n=5) hu disponibbli għal individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat ($CrCl < 50$ ml/min). Doża waħda ta' 20 mg bazedoxifene ingħatat lil dawn l-individwi. Ammonti negligibbli ta' bazedoxifene kienu eliminati fl-awrina. Funzjoni tal-kliewi indebolita kellha ftit jew l-ebda influwenza fuq il-farmakokinetika ta' bazedoxifene, u l-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.

Pazjenti anzjani

Il-farmakokinetiċi ta' doża waħda ta' 20 mg bazedoxifene kienu evalwati fi studju fuq 26 mara b'saħħitha wara l-menopawsa. Fuq medja, meta mqabbel ma' nisa ta' etajiet bejn 51 u 64 sena (n=8), u nisa ta' l-etajiet bejn 65 u 74 sena (n=8) kien hemm żieda ta' 1.5 drabi fl-AUC, u nisa >75 sena (n=8) wrew żieda ta' 2.3 drabi fl-AUC. Din iż-żieda x'aktarx kienet attribwita għal bidliet relatati mal-età fil-funzjoni tal-fwied. Ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ minhabba l-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' bazedoxifene ma gietx studjata fil-popolazzjoni pedjatrika.

Razza

Ma kienet osservata l-ebda differenza farmakokinetika skont il-grupp etniku.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji fuq il-fniek, l-abortion u inċidenza akbar ta' anomaliji fil-qalb (difett fis-septum tal-ventrikulu) u fis-sistema skeletrika (dewmien fl-ossifikazzjoni, għadam mhux f'għamla normali jew mhux alineati, prinċipalment tas-sinsla u tal-kranju) fil-feti kienu preżenti f'dożi materni tossiċi ta' ≥ 0.5 mg/kg/jum (1.5 drabi l-espożizzjoni umana). Trattament fuq firien b'dożi materni tossiċi ta' ≥ 1 mg/kg/jum (≥ 0.3 drabi l-espożizzjoni umana) irriżulta f'numru inqas ta' feti ħajjin u/jew tnaqqis fil-piżijiet korporali tal-feti. Ebda anomalija fl-iżvilupp tal-feti ma giet osservata.

Firien nisa ngħataw dożi ta' kuljum ta' 0.3 sa 30 mg/kg (0.03 sa 8 darbiet l-esponiment fil-bniedem) qabel u waqt it-tgħammir b'irġiel mhux trattati. Ċikli estrusi u l-fertilità kienu affettwati b'mod avvers fil-gruppi ta' nisa kollha trattati b'bazedoxifene.

L-effetti ta' trattament b'bazedoxifene fuq l-għadam, l-utru u l-glandola mammarja kienu analizzati f'firien bl-ovarji mneħħija (minn 0.15 sa 1.5 mg/kg/jum) u primati mhux umani [*Cynomolgus macaques*] (0.2 sa 25.0 mg/kg/jum). Fil-firien, trattament b'bazedoxifene għal madwar sena impedit b'mod parzjali l-effetti tat-tneħħija tal-ovarji fuq kotra ta' parametri skelettriċi (kontenut minerali tal-għadam, densità minerali tal-għadam u arkittettura). Addizzjonalment, piżijiet tal-utru mhux immixxef kienu mnaqqa meta mqabbla ma' annimali mhux trattati u evalwazzjoni istoloġika wriet ftit jew l-ebda differenza mill-kontrolli mhux trattati. Fix-xadini, it-trattament b'bazedoxifene għal 18-il xahar irriżulta fil-preservazzjoni parzjali ta' massa ta' għadam tal-kortiċi u għadam kanċelluż kif stabbilit mill-kejl tal-BMD. Il-preservazzjoni parzjali ta' massa ta' għadam kienet inkisbet permezz ta' tnaqqis, fiż-żidiet tat-tibdil tal-għadam stimulat mit-tneħħija tal-ovarji, li ġew evalwati b'markers bijokimiċi li jimmarkaw t-tibdil tal-għadam u indiċi istomorfometriċi mkejla f'għadam kanċelluż u kortiku. B'mod importanti, fiż-żewġ speċi, l-ghoti ta' bazedoxifene ma kellux effetti ħżiena fuq il-kwalità tal-għadam. B'hal fil-każ tar-riżultati fuq l-annimali gerriema, it-trattament b'bazedoxifene fi primati mhux umani rriżulta f'atrofija tal-utru u tal-glandola mammarja mingħajr ebda divrenzjar istoloġiku ieħor minn annimali mhux trattati.

Studji dwar dożi ripetuti f'annimali gerriema u xadini *cynomolgus* b'ċikli normali wrew stimolazzjoni qawwija fl-iżvilupp ta' follikuli ovarjani mingħajr ovulazzjoni, li wassal għal ċisti parzjament emorraġiċi fl-ovarji u livelli ta' estradiol notevolment oghla. Dan l-effett farmakoloġiku ta' bazedoxifene huwa mistenni li jseħħ ukoll fin-nisa qabel il-menopawsa, imma hu kkonsidrat b'hal klinikament irrilevanti fin-nisa wara l-menopawsa.

Fi studji li damu sejrin 6 xhur dwar ir-riskju ta' kanċer fuq ġrieden transġeniċi, kien hemm inċidenza oghla ta' tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarju fi ġrieden nisa li ngħataw 150 jew 500 mg/kg/jum. Esponiment sistemiku (AUC) għal bazedoxifene f'dawn il-gruppi kien ta' 35 u 69 darba dak f'nisa wara l-menopawsa li ngħataw 20 mg/jum għal 14-il jum.

Fi studju ta' sentejn dwar ir-riskju ta' kanċer fil-firien, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarji f'firien nisa f'konċentrazzjonijiet fid-dieta ta' 0.03 u 0.1%.

Esponiment sistemiku (AUC) għal bazedoxifene f'dawn il-gruppi kien ta' 2.6 u 6.6 drabi dak osservat f'nisa wara l-menopawsa li ngħataw 20 mg/jum għal 14-il jum.

Il-preżenza ta' tumuri beninni ta' ċelluli granulosa tal-ovarji fi ġrieden u fil-firien nisa li ngħataw bazedoxifene huwa effett tal-klassi tal-medicini SERMs, marbut mal-farmakoloġija tiegħu f'annimali gerriema meta trattati waqt il-ħajja riproduttiva tagħhom, meta l-ovarji tagħhom ikunu jaħdmu u jirrispondu għal stimolazzjoni ormonali.

Bazedoxifene ma kienx ġenotossiku jew mutaġeniku f'għadd kbir ta' testijiet li kienu jinkludu assaġġ *in vitro* ta' mutazzjoni batterika inversa, assaġġ *in vitro* dwar il-mutazzjoni 'l quddiem ta' ċelluli

mammiferi fil-lok ta' thymidine kinase (TK±) f'L5178Y taċ-ċelluli tal-limfoma fil-gurdien, assaġġ *in vitro* ta' aberrazzjoni kromosomali fiċ-ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO), u fl-assaġġ *in vivo* mikronukleari tal-gurdien.

Bazedoxifene kkaġuna nefrokalcinozi kortikomedullari u ħarax in-nefropatija kronika progressiva spontanja (CPN) f'firien irġiel. Il-parametri tal-awrina kienu patoloġikament mibdula. Fi studji fuq tul ta' żmien, kienu osservati tumuri renali (adenomi u karċinomi) fid-doži kollha ttestjati, li bi probabbiltà kbira seħħew bħala konsegwenza ta' din il-ħsara kronika fil-kliwi. Fl-istudju dwar ir-riskju ta' kanċer li dam sejjer sentejn, bazedoxifene, li nġhata mill-ħalq lill-firien fid-dieta f'doži ta' 0, 0.003%, 0.01%, 0.03%, jew 0.1%, irriżulta f'esponimenti, bbażati fuq erja tas-superfiċje (mg/m²) ta' madwar 0.6 sa 23 darba u 0.9 sa 31 darba fl-irġiel u n-nisa, rispettivament, id-doża klinika ta' 20 mg. Peress li n-nefropatija kronika progressiva u nefrokalcinozi kortikomedullari x'aktarx huma nefropatiji speċifiċi għal firien, dawn is-sejbiet x'aktarx li mhumex rilevanti għal bniedem.

Fl-istudju ta' 18-il xahar dwar l-effikaċja fl-għadam f'xadini *cynomolgus* anzjani li tneħħewhom l-ovarji, bazedoxifene li nġhata lix-xadini mill-ħalq f'doži ta' 0, 0.2, 0.5, 1, 5, or 25 mg/kg/jum, wassal għal esponimenti, bbażati fuq erja tas-superfiċje (mg/m²) ta' madwar 0.2 sa 24 darba d-doża klinika ta' 20 mg. Karċinomi taċ-ċelluli renali kienu osservati f'dan l-istudju. Dawn it-tumuri huma kkonsidrati bħala karċinomi taċ-ċelluli renali spontanji li huma magħrufa li jseħħu fi primati mhux umani u x'aktarx mhumex rilevanti għal bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Pre-gelatinised starch (maize)
Sodium starch glycolate
Sodium lauryl sulfate
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate
Ascorbic acid

Il-kisi b'rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18 il-xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji tal-PVC/Aclar ta' 7, 28, 30, 84, u 90 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' April 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' April 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tal-PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk id-dati tal-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KITBA FUQ IL-KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CONBRIZA 20 mg pilloli miksija b'rita
bazedoxifene

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha bazedoxifene acetate ekwivalenti għal 20 mg bazedoxifene.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CONBRIZA

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

CONBRIZA 20 mg pilloli miksija b'rita
bazedoxifene

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

CONBRIZA 20 mg pilloli miksija b'rita bazedoxifene

Aqra sew dan il-fuljett qabel tibda tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi, lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi kull effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum CONBRIZA u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CONBRIZA
3. Kif għandek tiehu CONBRIZA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CONBRIZA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CONBRIZA u għalxiex jintuza

CONBRIZA fiha s-sustanza attiva bazedoxifene, u hija medicina li tappartjeni għal grupp ta' medicini mhux ormonali msejha Modulatori Silettivi tar-Ricettaturi tal-Estroġen (SERMs). Hija tintuza għal trattament ta' osteoporozzi f'nisa wara l-menopawsa meta huma jkunu f'riskju oghla ta' ksur. Hija taħdem billi tnaqqas jew twaqqaf l-għadam milli jkompli jirraqq f'dawn in-nisa. Din il-medicina ma għandhiex tintuza għall-kura tal-osteoporozzi fl-irġiel.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CONBRIZA

Tihux CONBRIZA

- jekk inti allergiku/a għal bazedoxifene jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk għandek jew kellek embolu tad-demm (pereżempju, fil-vini jew fl-arterji ta' riġlejk, tal-pulmun jew t'għajnejk).
- jekk inti tqila jew għadek tista' tinqabad tqila. Din il-medicina tista' tkun ta' ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek jekk tittiehed waqt it-tqala.
- jekk għandek emorragija vaginali li ma tistax tispjegaha. Din trid tiġi mistħarrġa mit-tabib tiegħek.
- jekk għandek kanċer tal-utru attiv.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu CONBRIZA

- peress li tista' tgħolli r-riskju li jkollok emboli tad-demm. Filwaqt li mhumix frekwenti ħafna, dawn l-emboli jistgħu jikkawżaw problemi mediċi serji, diżabilità jew mewt. Kellem lit-tabib tiegħek biex tara jekk intix f'riskju oghla għal emboli tad-demm.

- jekk inti immobbli (ma tistax tiċċaqlaq) għal xi żmien, bħal jekk ikollok toqghod f' sigġu tar-roti, tpoġġi bilqegħda għal perijodu ta' żmien itwal jew ikollok toqghod fis-sodda waqt li tirkupra minn xi intervent kirurġiku jew mard. Jekk qed tivvjaġġa fit-tul, inti għandek timxi jew tagħmel eżerċizzju f' riġlejk u saqajk f' intervalli regolari. Dan peress li jekk toqghod bilqegħda għal perijodu ta' żmien twil jista' jimpedixxi ċirkolazzjoni tad-demm tajba u jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' emboli. Jekk ikollok bżonn tibqa' immobbli għal perijodu ta' żmien itwal jew ser ikollok xi intervent kirurġiku, huwa importanti li tkellem lit-tabib tiegħek dwar modi ta' kif tista' tnaqqas ir-riskju ta' emboli.
- jekk għadek fi żmien ta' qabel il-menopawsa. CONBRIZA għet studjata biss f' nisa li waslu fil-menopawsa u għalhekk mhux rakkomandat.
- jekk fil-passat kellek żieda fil-livelli ta' trigliceridi (tip ta' xaham li jinstab fid-demm tiegħek).
- jekk għandek problemi severi fil-kliwi jew fil-fwied.
- jekk ikollok emorraġija vaġinali waqt li qed tieħu CONBRIZA, għandek tkellem lit-tabib tiegħek.
- jekk qed tbat minn kanċer tas-sider, peress li għad mhemmx biżżejjed esperjenza bl-użu ta' din il-medicina f' nisa b' din il-marda.

Dawn t'hawn fuq huma xi raġunijiet għalfejn din il-medicina tista' ma tkunx adattata għalik. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għarraf lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu l-medicina.

Medicini oħra u CONBRIZA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

CONBRIZA għandha tintuża biss min-nisa wara l-menopawsa. M'għandhiex tittiehed min-nisa li huma tqal jew li għad jista' jkollhom tarbija. Tieħux din il-medicina jekk qed tredda', peress li mhux magħruf jekk tgħaddix għal ħalib tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok mheddla wara li tieħu din il-medicina, inti m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Waqt li qed tieħu din il-medicina, inti tista' tinnota problemi bil-vista tiegħek bħal vista mċajpra, Jekk jiġri dan, m'għandekx issuq jew thaddem magni sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li m'hemmx periklu jekk tagħmel dan.

CONBRIZA fiha lactose u sodium

Din il-medicina fiha lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib qabel ma' tieħu din il-medicina. Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu CONBRIZA

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem aċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Għandek tibqa' tieħu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor. Sabiex din il-medicina tittratta l-osteoporozzi, trid tittiehed kuljum.

- Id-doża rrakkomandata hi ta' pillola waħda mill-ħalq kuljum. Li tieħu aktar minn pillola waħda kulljum mhux aktar effettiv u jista' jwassal għal riskji oħra.
- Tista' tieħu l-pillola fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata, mal-ikel jew mingħajru.
- Din il-medicina għandha tittiehed ma' ammont xieraq ta' kalċju u vitamina D. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek sabiex jara jekk intix tieħu biżżejjed kalċju u vitamina D fid-dieta u jekk għandekx

bżonn ta' supplimenti tal-kalċju u tal-vitamina D. Jekk tieħu kalċju u/jew vitamina D bħala supplimenti, dawn jistgħu jittieħdu fl-istess ħin ma' din il-mediċina.

Jekk tieħu CONBRIZA aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk aċċidentalment tieħu aktar CONBRIZA milli suppost.

Jekk tinsa tieħu CONBRIZA

Jekk inti tinsa tieħu l-pillola, hudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin biex tittieħed id-doża li jmiss ta' din il-mediċina, aqbez id-doża li ma ħadtx u ħu biss id-doża skedata li jmissek. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu CONBRIZA

Għandek l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek jekk tiddeċiedi li tieqaf tieħu din il-mediċina qabel tlesti l-kors tat-trattament kif preskritt mit-tabib.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina jew dwar kif tieqaf tieħu din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, il-mediċina jista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji – Tihux aktar CONBRIZA u ara tabib immedjament

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Jekk għandek xi sinjali ta' embolu fid-demm fir-riglejn jew fil-pulmun, bħal nefha bl-uġiġħ u ħmura fis-saqajn, uġiġħ fis-sider f'daqqa; jew diffikultà biex tieħu n-nifs;
- Jekk għandek xi sinjali ta' embolu fid-demm fl-ghajnejn (vina retinali), bħal disturb fil-vista jew indeboliment fil-vista jew vista mċajpra jew telf tal-vista minn għajn waħda.
- Jekk ikollok xi problemi minn dawk elenkati fis-sezzjoni '**Tiehux CONBRIZA**'

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):

- Jekk għandek affarijiet oħrajn li jaffettwaw l-ghajnejn u/jew il-vista (tara sparks jew lehhiet, tidjieq tal-kamp viżiv, u nefha tal-ghajn jew tal-kappell tal-ghajn)

Effetti sekondarji oħra

Xi pazjenti esperjenzaw dawn l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qed jieħdu CONBRIZA:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Spażmi muskolari (li jinkludu bughawwieġ fir-riglejn)
- Fwawar
- Nefha fl-idejn, is-saqajn u r-riglejn (edema periferali)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjoni allergika (li jinkludi sensitività eċċessiva u urtikarja)
- Raxx, ħakk
- Ħalq xott
- Żieda ta' trigliceridi fid-demm (grass f'demmek)

- Żieda fl-enżimi tal-fwied
- Hedla

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Palpitazzjonijiet (tkun konxju/a tat-taħbit tal-qalb tiegħek)
- Għajn xotta, uġiġh fl-għajnejn, akutezza viżiva mnaqqsa, indeboliment viżiv, blefarospazmu (teptip jew spażmu tal-kpiepel tal-għajnejn b'mod mhux normali u involontarju).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen CONBRIZA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CONBRIZA

- Is-sustanza attiva hi bazedoxifene. Kull pillola miksija b'rita fiha bazedoxifene acetate ekwivalenti għal 20 mg bazedoxifene.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, pre-gelatinised starch (qamħirrun), sodium starch glycolate, sodium lauryl sulfate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, ascorbic acid, hypromellose, titanium dioxide (E171) u macrogol 400 (ara sezzjoni 2 "CONBRIZA fih lactose u sodium").

Kif jidher CONBRIZA u l-kontenut tal-pakkett

CONBRIZA tiġi bħala pillola miksija b'rita f'għamla ta' kapsula ta lewn bajdani jew ofwajt, b'kull pillola tkun immarkata b' "WY20". Il-pillola għandha tul ta' madwar 1.5 cm. Hija tiġi ppakjata f'folji tal-PVC/Aclar u tiġi f'pakketti ta' 7, 28, 30, 84 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Il-Belġju.

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Latvija
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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.