

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CONBRIZA 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje bazedoxifeniumacetát ekvivalentný 20 mg bazedoxifenu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 142,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až takmer biela, filmom obalená tableta tvaru kapsuly, na jednej strane s označením “WY20”.
Tableta je dlhá približne 1,5 cm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CONBRIZA je indikovaná na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy u žien so zvýšeným rizikom zlomeniny. Bol preukázaný signifikantný pokles incidencie vertebrálnych zlomenín; účinnosť pri zlomeninách bedra sa nestanovila.

Pri výbere CONBRIZY alebo inej liečby vrátane estrogénov je potrebné u postmenopauzálnych žien individuálne zvážiť symptómy menopauzy, účinky na tkanivo maternice a prsníkov a kardiovaskulárne riziká a prínos (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka CONBRIZY je jedna tableta jedenkrát denne, ľubovoľne počas dňa, bez ohľadu na príjem potravy (pozri časť 5.2).

Dávky vyššie ako 20 mg sa neodporúčajú, pretože sa nepreukázala zvýšená účinnosť a vyššie dávky môžu súvisieť s ďalším rizikom (pozri časť 5.1).

Pri nedostatočnom dennom príjme vápnika a/alebo vitamínu D sa majú dodatočne pridať do stravy.

Osobitné skupiny

Porucha funkcie obličiek

Bazedoxifen sa dostatočne nehodnotil u pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek; v tejto populácii je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Nie je potrebná úprava dávky u pacientok s mierne až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť bazedoxifenu sa nehodnotili u pacientok s poruchou funkcie pečene; používanie v tejto populácii sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania vzhľadom na vek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie bazedoxifenu v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súčasná alebo prekonaná venózna trombembólia vrátane hlbkej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a trombózy sietnicových žíl.

CONBRIZA je určená na použitie výhradne u postmenopauzálnych žien. Bazedoxifen nesmú užívať ženy vo fertilnom veku (pozri časti 4.6 a 5.3).

Neobjasnené krvácanie z maternice.

Pacientky so znakmi alebo symptómami rakoviny endometria: bezpečnosť v tejto skupine pacientok sa dostatočne nesledovala.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Používanie CONBRIZY sa neodporúča u žien so zvýšeným rizikom venózných trombembolických príhod. CONBRIZA súvisí so zvýšeným rizikom venózneho trombembolizmu (VTE). V klinických skúšaníach sa pozoroval vyšší pomer VTE počas prvého roku liečby s relatívnym rizikom 2,69 v porovnaní s placebom. Po troch rokoch bolo relatívne riziko 1,63 a po 5 rokoch štúdie bolo relatívne riziko 1,50; po 7 rokoch relatívne riziko bolo 1,51 (pozri časti 4.8 a 5.1). Medzi rizikové faktory spojené s VTE príhodami v klinických štúdiách patrili: vysoký vek, obezita, imobilizácia, chirurgický výkon, väčší úraz a malignita. Používanie CONBRIZY sa má pred a počas dlhšej imobilizácie prerušiť (napr. zotavovanie po chirurgickom výkone, dlhší odpočinok na lôžku) a pokračovať v liečbe sa má len ak je pacient úplne pohyblivý. Navyše, ženám užívajúcim CONBRIZU sa má odporučiť pravidelne sa pohybovať počas dlhšieho cestovania.

Bazedoxifen sa nesledoval u premenopauzálnych žien. U premenopauzálnych žien sa jeho bezpečnosť nestanovila a neodporúča sa jeho používanie v tejto populácii.

Nezaznamenala sa endometriálna proliferácia. Akékoľvek krvácanie z maternice počas liečby CONBRIZOU je neočakávané a má sa dôkladne vyšetriť.

Bazedoxifen sa nesledoval u žien s hladinami triglyceridov >300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). Môže zvyšovať plazmatické hladiny triglyceridov; preto je u pacientok so známou hypertriglyceridémiou potrebná opatrnosť (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť CONBRIZY u pacientok s rakovinou prsníka sa nesledovala. Nie sú dostupné žiadne údaje o súčasnom používaní s liekmi na liečbu skorej alebo pokročilej rakoviny prsníka. Preto sa bazedoxifen neodporúča na liečbu alebo prevenciu rakoviny prsníka.

Bazedoxifen sa dostatočne nesledoval u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek; v tejto populácii je potrebná zvýšená opatrnosť.

U pacientok s poruchou funkcie pečene sa zaznamenal 4,3-násobný nárast v AUC (v priemere) v porovnaní s kontrolami. Používanie v tejto populácii sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky so známym účinkom

CONBRIZA obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V 30-dennej klinickej štúdii bazedoxifen zvýšil koncentrácie hormón viažucich globulínov vrátane globulínu viažuceho kortikosteroidy (CBG), globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) a globulínu viažuceho tyroxín (TBG).

Bazedoxifen podlieha metabolizmu pomocou enzýmov uridín-difosfoglukuronyltransferázy (UGT) v tráviacom trakte a pečeni (pozri časť 5.2). Metabolizmus bazedoxifenu môže byť zvýšený pri súbežnom podávaní liečiv, ktoré indukujú UGT ako rifampicín, fenobarbital, karbamazepín a fenytoín, čo potenciálne vedie k zníženým systémovým koncentráciám bazedoxifenu.

Bazedoxifen podlieha len nepatrnému alebo žiadnemu metabolizmu pomocou cytochrómu P450 (CYP). Bazedoxifen neindukuje ani neinhibuje aktivity hlavných izoenzýmov CYP. Údaje z *in vitro* štúdií naznačujú, že sú nepravdepodobné interakcie bazedoxifenu so súčasne podávanými liekmi cez metabolizmus CYP.

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie bazedoxifenu s nasledujúcimi liekmi: ibuprofén, atorvastatín, azitromycín alebo antacidami obsahujúcimi hliník a hydroxid horečnatý. Na základe *in vitro* charakteristík bazedoxifenu o jeho väzbe na plazmatické proteíny sú liekové interakcie s warfarínom, digoxínom a diazepamom nepravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

CONBRIZA je určená na použitie výhradne u postmenopauzálnych žien. Je kontraindikovaná u žien vo fertilnom veku (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii údaje o použití bazedoxifenu u gravidných žien. Štúdie na králikoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Laktácia

Nie je známe, či sa bazedoxifen vylučuje do materského mlieka. CONBRIZA je určená na použitie výhradne u postmenopauzálnych žien (pozri časť 4.3) a nesmie sa užívať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na králikoch preukázali nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CONBRIZA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V klinických štúdiách bola ako nežiaduci účinok hlásená ospalosť a pacienti majú byť oboznámení s potenciálnym účinkom na vedenie vozidla a obsluhu strojov.

Pacientky môžu pociťovať očné príznaky ako poruchy ostrosti zraku alebo rozmazané videnie. Ak sa objavia takéto príznaky, pacientky sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel a obsluhu strojov, ktoré sú náročné na ostrosť zraku, kým symptómy neodznejú alebo kým nedostanú lekárske odporúčanie, že je to bezpečné.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad profilu bezpečnosti

Bezpečnosť CONBRIZY sa hodnotila v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom a aktívne kontrolovaných štúdiách 3. fázy: 7 492 hodnotiteľných postmenopauzálnych žien v trojročnej štúdii liečby osteoporózy (1 886 žien dostávalo bazedoxifen 20 mg; 1 872 žien dostávalo bazedoxifen 40 mg; 1 849 žien dostávalo raloxifen; 1 885 žien dostávalo placebo) a 1 583 hodnotiteľných postmenopauzálnych žien v dvojročnej štúdii prevencie osteoporózy (321 žien dostávalo bazedoxifen 10 mg; 322 žien dostávalo bazedoxifen 20 mg; 319 žien dostávalo bazedoxifen 40 mg; 311 žien dostávalo raloxifen; 310 žien dostávalo placebo).

Väčšina nežiaducich účinkov, ktoré sa objavili počas klinických štúdií boli mierne až stredne závažné a nevedli k prerušeniu liečby.

Najčastejšími nežiaducimi účinkami súvisiacimi s liekom v dvojito zaslepených, randomizovaných klinických štúdiách boli návaly tepla a svalové kŕče (vrátane kŕčov v nohách).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje o bezpečnosti v nasledovnej tabuľke sú odvodené z klinických štúdií a spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa nasledovných frekvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); neznáme (z dostupných údajov sa nedá určiť). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Frekvencia neznáma (z dostupných údajov sa nedá určiť)
Poruchy imunitného systému		precitlivenosť		
Poruchy nervového systému		ospalosť		
Poruchy oka			trombóza sietnicovej žily*	poruchy zraku/očné príhody [#]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				palpitácie

Poruchy ciev	návaly tepla		hlboká žilová trombóza*, tromboflebitída povrchová	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia*	
Poruchy gastrointestinál- neho traktu		sucho v ústach		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária, vyrážka, svrbenie		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové krčče (vrátane krččov v nohách)			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina triglyceridov, zvýšená hladina alanínamino- transferázy, zvýšená hladina aspartátamino- transferázy v krvi		

Opis niektorých nežiaducich reakcií

*V klinickej štúdii liečby osteoporózy u 7 492 hodnotiteľných pacientok (priemerný vek = 66 rokov) mali ženy liečené basedoxifenom zvýšené riziko venózneho trombembolizmu (hlbokej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a trombózy sietnicovej žily). Hodnota na 1000 pacientorokov počas 3 rokov štúdie bola 2,86 v skupine s basedoxifenom 20 mg a 1,76 v skupine s placebom, hoci v 5-ročnej štúdii bola 2,34 v skupine s basedoxifenom 20 g a 1,56 v skupine s placebom. Hodnota na 1 000 pacientorokov počas 7 rokov štúdie bola 2,06 v skupine s basedoxifenom 20 mg a 1,36 v skupine s placebom. Výskyt VTE bol vyšší v prvom roku s relatívnym rizikom 2,69. Po 3 rokoch bolo relatívne riziko 1,63 a po 5 rokoch štúdie bolo relatívne riziko 1,50. Po 7 rokoch štúdie relatívne riziko bolo 1,51 (pozri časť 5.1). Taktiež sa mohli vyskytnúť aj iné venózne trombembolické príhody.

#Po uvedení lieku na trh sa vyskytli správy o iných účinkoch na oči ako trombóza sietnicových žíl. Tieto správy zahŕňajú zníženie ostrosti zraku, rozmazané videnie, poruchu farebného videnia, poruchu v zornom poli, poruchu videnia, suché oko, opuch mihalnice, blefarospazmus, bolesť oka a opuch oka. Pôvod týchto účinkov je neistý. Ak sa objavia očné symptómy, pacientkám treba odporučiť, aby vyhľadali lekára.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania neexistuje špecifické antidotum a liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, selektívne modulátory estrogénových receptorov, ATC kód: G03XC02

Mechanizmus účinku

Bazedoxifen patrí do skupiny látok známych ako selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM). Bazedoxifen pôsobí ako agonista a/alebo antagonistu estrogénového receptora v závislosti od typu bunky a tkaniva a cieľových génov. Bazedoxifen obmedzuje resorpciu kostí a znižuje tým hladiny biochemických markerov kostného obratu na premenopauzálné hodnoty. Tento účinok na remodeláciu kostí vedie k nárastu minerálnej hustoty kostí (BMD), čo prispieva k nižšiemu riziku zlomenín. Bazedoxifen pôsobí primárne ako antagonistu estrogénového receptora v tkanive maternice a prsnej žľazy.

Klinická účinnosť

Účinnosť bazedoxifenu sa stanovila v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom a aktívne kontrolovaných štúdiách 3. fázy: 3-ročná klinická štúdia liečby osteoporózy a 2-ročná štúdia prevencie osteoporózy.

Klinická štúdia liečby osteoporózy

V klinickej štúdii liečby osteoporózy dostávalo 7 492 postmenopauzálnych žien (priemerný vek 66 rokov; rozsah 50 až 85 rokov a priemerný čas 19,5 roka od menopauzy) bazedoxifen (20 alebo 40 mg denne), raloxifen (60 mg denne) alebo placebo na určenie incidencie nových vertebrálnych zlomenín počas 3 rokov (3-ročná základná štúdia). 3-ročná základná štúdia bola predĺžená dvakrát, s dvoma 2-ročnými dvojito-zaslepenými, placebom-kontrolovanými predĺženiami, a vyústila do celkovej doby trvania liečby 7 rokov (7-ročná štúdia). Celkovo 3 146 subjektov pokračovalo v prvom 2-ročnom predĺžení (bazedoxifen 20 mg: n=1 047, bazedoxifen 40/20 mg: n=1 041, placebo: n=1 058). 40 mg dávka bazedoxifenu sa znížila na 20 mg dávku priemerne po 4 rokoch. Skupina s raloxifenom bola ukončená počas druhého 2-ročného predĺženia. Celkovo 1 732 pacientok pokračovalo v druhom 2-ročnom predĺžení (bazedoxifen 20 mg: n=560, bazedoxifen 40/20 mg: n=582, placebo: n=592). Všetky pacientky dostávali denne 1200 mg vápnika a 400 IU vitamínu D.

Do tejto štúdie boli zahrnuté pacientky prevažne belošskej populácie (87,3 %) s osteoporózou bez vertebrálnej zlomeniny (BMD T-skóre v lumbálnej chrbtici [LS] alebo krčka femuru [FN] medzi -2,5 a -4,0) alebo s osteoporózou a minimálne jednou miernou vertebrálnou zlomeninou. Priemerné východiskové T-skóre LS a FN bolo -2,4, respektíve -1,7.

Po 3 rokoch liečby s bazedoxifenom 20 mg (42 %), bazedoxifenom 40 mg (37 %) a raloxifenom 60 mg (42 %) v porovnaní s placebom sa dosiahlo signifikantné zníženie incidencie nových vertebrálnych zlomenín. Zníženie incidencie vertebrálnych zlomenín bolo podobné v skupinách liečených bazedoxifenom a raloxifenom. Terapeutický účinok bol podobný u pacientok s prítomnou vertebrálnou zlomeninou alebo bez nej (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: Vplyv bazedoxifenu na riziko vertebrálnych zlomenín po 3 rokoch liečby

	Bazedoxifen 20 mg	Počet pacientok Placebo	Absolútne zníženie rizika	Relatívne zníženie rizika (95 % CI)
Celkový počet pacientok	n=1724	n=1741		
Počet (%) ^a pacientok s novou vertebrálnou zlomeninou	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % ^b (11 %, 62 %)
Pacientky bez existujúcej zlomeniny	n=757	n=760		
Počet (%) ^a pacientok s ≥1 novou vertebrálnou zlomeninou	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % ^c
Pacientky s ≥1 existujúcou zlomeninou	n=967	n=981		
Počet (%) ^a pacientok s ≥1 novou vertebrálnou zlomeninou	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % ^d (6 %, 68 %)

^a Kaplan-Meierove hodnoty

^b p-hodnota=0,015

^c p-hodnota=0,22

^d p-hodnota=0,035

Po 5 rokoch liečby zostala incidencia nových vertebrálnych zlomenín nižšia v skupine s bazedoxifenom 20 mg (4,49 %) v porovnaní s placebom (6,82 %) s redukciou relatívneho rizika 36 % (p=0,014).

Po 7 rokoch liečby zostala incidencia nových vertebrálnych zlomenín nižšia v skupine s bazedoxifenom 20 mg (7,64 %) v porovnaní s placebom (9,90 %) s redukciou relatívneho rizika 30 % (p=0,022).

Incidencia nevertebrálnych zlomenín spojených s osteoporózou bola podobná v skupinách s bazedoxifenom 20 mg (5,68 %), raloxifenom 60 mg (5,87 %) a placebom (6,26 %). Post-hoc analýzou bola stanovená 10-ročná pravdepodobnosť zlomeniny ako index pôvodného rizika zlomeniny. Priemerná 10-ročná pravdepodobnosť vážnej osteoporotickej zlomeniny pre celkovú populáciu štúdie bola 11 %. U pacientok liečených bazedoxifenom incidencia zlomenín súvisela s pôvodným rizikom zlomeniny: čím vyššie riziko zlomeniny, tým väčší prínos liečby bazedoxifenom. Bazedoxifen bol spojený so signifikantným znížením rizika všetkých klinických zlomenín u pacientok s 10-ročnou pravdepodobnosťou zlomeniny o 16 % a viac.

V post-hoc analýze klesalo relatívne riziko nevertebrálnych zlomenín u pacientok liečených bazedoxifenom so zvyšujúcou sa pravdepodobnosťou zlomeniny. U pacientok s pravdepodobnosťou zlomeniny 20 % a viac (n=618) bolo riziko nevertebrálnych zlomenín u pacientok liečených bazedoxifenom znížené o 55 % (95 % CI: 18-76) v porovnaní s pacientkami liečenými placebom.

Nárast v LS BMD pri bazedoxifene 20 mg a raloxifene 60 mg v porovnaní s placebom bol signifikantný po 6 mesiacoch (1,02 % a 1,29 %) a zachoval sa po dobu 3 rokov (1,32 % a 2,08 %). Účinok bazedoxifenu na BMD v iných miestach skeletu bol podobný. Zvýšenie BMD pomerne k placebo zostalo štatisticky signifikantné vo všetkých miestach skeletu počas 5-ročnej liečby

bazedoxifenom. Po 7 rokoch liečby bazedoxifenom zvýšenie v BMD pomerne k placebo zostalo štatisticky signifikantné na krčku femuru, femorálneho trochanteru a celého kĺbu. Nárast BMD v lumbálnej chrbtici po 7 rokoch oproti začiatku v skupine s bazedoxifenom 20 mg nebol štatisticky väčší než v skupine s placebom.

V prípade nadmernej straty kostnej hmoty alebo náhodných vertebrálnych zlomenín bola pacientka vyradená zo štúdie. Takéto vyradenie bolo štatisticky signifikantne častejšie v skupine s placebom (4,0 %) ako v skupinách liečených bazedoxifenom 20 mg (2,8 %) a raloxifenom 60 mg (2,1 %).

Štúdia prevencie osteoporózy

V štúdiu prevencie (1 583 pacientok; priemerný vek 58 rokov; priemerný počet rokov od menopauzy: 11) sa porovnávali účinky bazedoxifenu (10, 20 alebo 40 mg denne), raloxifenu (60 mg denne) a placebo na BMD. Všetky pacientky dostávali denne vápnik; väčšina dostávala 600 mg vápnika (napr. CaltrateTM) denne a niektoré dostávali až 1 200 mg denne. Do tejto štúdie boli zahrnuté pacientky s hodnotami BMD T-skóre pre LS a FN nie menej než -2,5. Stredné T-skóre bolo v rozsahu -0,6 až -1,4 v závislosti od miesta na skelete.

BMD bola zachovaná v skupinách liečených bazedoxifenom 20 mg a raloxifenom 60 mg, zatiaľ čo u pacientok užívajúcich placebo sa pozorovala signifikantná strata BMD. Nárast v LS BMD s bazedoxifenom 20 mg a raloxifenom 60 mg v porovnaní s placebom bol signifikantný po 6 mesiacoch (1,14 % a 1,26 %, v uvedenom poradí) a zachoval sa po dobu 2 rokov (1,41 % a 1,49 %, v uvedenom poradí). Účinok bazedoxifenu na BMD v iných miestach skeletu bol podobný.

Klinická bezpečnosť

Analýza kostnej histomorfometrie a kostného obratu

V klinickej štúdiu liečby osteoporózy u 7 492 postmenopauzálnych žien (priemerný vek = 66 rokov) bolo po podaní fluorochromovej značky získaných 121 biopsií z hrebeňa bedrovej kosti pacientok liečených bazedoxifenom, raloxifenom a placebom (bazedoxifen 20 mg = 28; bazedoxifen 40 mg = 29; raloxifen 60 mg = 32; placebo = 32) približne po 2 alebo 3 rokoch liečby. Histologická analýza kostných biopsií zo všetkých liečených skupín preukázala tvorbu normálnej lamelárnej kosti u všetkých pacientok. V žiadnej vzorke kostnej biopsie sa nenašiel dôkaz osteomalácie, peritrabekulárnej alebo dreňovej fibrózy, bunkovej toxicity alebo vláknitej kosti. Histomorfometrická analýza potvrdila normálnu mineralizáciu na základe normálnej hrúbky osteoidu, normálneho času oneskorenia mineralizácie a normálnej miery pribúdania minerálu.

V klinickej štúdiu liečby osteoporózy viedla liečba bazedoxifenom 20 mg a raloxifenom 60 mg k signifikantnému poklesu plazmatických markerov kostnej resorpcie (C-telopeptid) a tvorby kosti (osteokalcín) v porovnaní s placebom, čo nasvedčuje zníženému obratu kosti. Pri liečbe bazedoxifenom sa pozorovali stredné poklesy C-telopeptidu a osteokalcínu viac ako 25 %. Podobné poklesy v miere kostného obratu sa pozorovali v klinickej štúdiu prevencie osteoporózy.

Účinky na metabolizmus lipidov a kardiovaskulárny systém

V klinickej štúdiu liečby osteoporózy po 3 rokoch liečby preukázal bazedoxifen 20 mg a raloxifen 60 mg signifikantné zníženie celkového plazmatického cholesterolu, cholesterolu v LDL (low-density lipoprotein) a signifikantné zvýšenie cholesterolu v HDL (high-density lipoprotein) v porovnaní s placebom. Stredné percentuálne zmeny hladín celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu s bazedoxifenom 20 mg boli -3,75 %, -5,36 % a 5,10% a boli podobné zmene s raloxifenom 60 mg. Účinok na triglyceridy v skupinách liečených bazedoxifenom 20 mg a raloxifenom 60 mg bol podobný placebo. Počas 7 rokov liečby sa profil lipidov udržal. Účinok liečby na lipidy bol podobný v klinickej štúdiu prevencie osteoporózy. Klinický význam týchto zmien sa nestanovil.

V klinickej štúdiu liečby osteoporózy u 7 492 subjektov (priemerný vek=66 rokov) mali bazedoxifenom liečené ženy zvýšené riziko VTE (hlbokej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a trombózy sietnicových žíl) (pozri časť 4.8). Najvyššia hodnota VTE na 1 000 pacientorokov follow up fázy sa pozorovala počas prvého roka: 4,64 v skupine s bazedoxifenom 20 mg a 1,73 v skupine

s placebom (relatívne riziko 2,69). Hodnota na 1000 pacientorokov v 3. roku bola 2,86 v skupine s bazedoxifenom 20 mg a 1,76 v skupine s placebom (relatívne riziko 1,63). Hodnota na 1 000 pacientorokov v 5. roku bola 2,34 v skupine s bazedoxifenom 20 mg a 1,56 v skupine s placebom (relatívne riziko 1,50). Po 7 rokoch hodnota na 1 000 pacientorokov bola 2,06 v skupine s bazedoxifenom 20 mg a 1,36 v skupine s placebom (relatívne riziko 1,51).

Cerebrovaskulárne účinky

V 3 ročnej základnej štúdii bola hodnota na 1 000 pacientorokov pre ischemickú mozgovú príhodu podobná v skupine s bazedoxifenom 20 mg (1,98) a placebom (2,2) a vyššie v skupine s bazedoxifenom 40 mg (2,72). Hodnota na 1000 pacientorokov pre prechodný ischemický záchvat (transient ischaemic attack, TIA) bola podobná v skupine s bazedoxifenom 20 mg (1,1) a placebom (0,88) a vyššia v skupine s bazedoxifenom 40 mg (1,59).

Po 5-ročnej liečbe bola hodnota na 1 000 pacientorokov pre ischemickú mozgovú príhodu podobná v skupine s bazedoxifenom 20 mg (1,87) a placebom (2,02). Hodnota na 1 000 pacientorokov pre TIA bola vyššia v skupine s bazedoxifenom 20 mg (0,94) v porovnaní s placebom.

Po 7 rokoch hodnota na 1 000 pacientorokov pre ischemickú mozgovú príhodu bola taká istá v skupine s bazedoxifenom 20 mg (1,78) a v skupine s placebom (1,78). Hodnota na 1 000 pacientorokov pre TIA bola vyššia v skupine s bazedoxifenom 20 mg (0,96) v porovnaní s placebom (0,55).

Účinky na maternicu

V klinickej štúdii liečby osteoporózy preukázala transvaginálna ultrasonografia (TVU) po 2 rokoch iba minimálne zmeny v hrúbke endometria v skupinách liečených placebom (-0,08 mm, n=131), bazedoxifenom 20 mg (-0,07 mm, n=129) a raloxifenom 60 mg (0,16 mm, n=110). Po 3 rokoch sa neobjavil žiadny prípad rakoviny endometria a 1 prípad (0,1 %) hyperplázie endometria v skupine liečenej bazedoxifenom 20 mg. V skupine liečenej raloxifenom 60 mg sa objavil 1 prípad (0,1 %) rakoviny endometria, 1 prípad sarkómu (0,1 %) a 1 prípad (0,1 %) hyperplázie endometria. V skupine liečenej placebom sa objavili 3 prípady (0,2 %) rakoviny endometria a 1 prípad (0,1 %) hyperplázie endometria. Polypy endometria boli po 36 mesiacoch diagnostikované u 10 pacientok v skupine s bazedoxifenom 20 mg, 17 pacientok v skupine s raloxifenom 60 mg a 11 pacientok v skupine s placebom.

Po 5-ročnej liečbe sa v skupine s bazedoxifenom 20 mg nezmenila hrúbka endometria v porovnaní s placebom; v skupine s bazedoxifenom 20 mg sa nevyskytli prípady rakoviny endometria v porovnaní so 6 prípadmi v skupine s placebom ($p<0,05$).

Po 7-ročnej liečbe sa v skupine s bazedoxifenom 20 mg nezmenila hrúbka endometria a zostala podobná so skupinou s placebom; v skupine s bazedoxifenom 20 mg sa nevyskytli prípady rakoviny endometria v porovnaní so 7 prípadmi v skupine s placebom ($p<0,008$).

V klinickej štúdii prevencie osteoporózy preukázala TVU po 2 rokoch iba minimálne zmeny v hrúbke endometria v skupinách liečených placebom (-0,24 mm, n=154), bazedoxifenom 20 mg (-0,06 mm, n=158) a raloxifenom 60 mg (0,01 mm, n=154). U žiadnej osoby liečenej bazedoxifenom alebo raloxifenom sa nezaznamenali známky hyperplázie alebo malignity endometria.

Účinky na prsník

V klinickej štúdii liečby osteoporózy bola po 3 rokoch incidencia nežiaducich účinkov súvisiacich s prsníkom v skupine liečenej bazedoxifenom podobná incidencii v skupine s placebom. Objavilo sa 5 prípadov rakoviny prsníka na 4 591 pacientorokov sledovania v skupine liečenej bazedoxifenom 20 mg (1,09 na 1000), 7 prípadov rakoviny prsníka na 4 526 pacientorokov sledovania v skupine liečenej raloxifenom 60 mg (1,55 na 1 000) a 8 prípadov rakoviny prsníka na 4 604 pacientorokov sledovania v skupine liečenej placebom (1,74 na 1000). Po 5-ročnej liečbe sa vyskytlo 9 prípadov rakoviny prsníka v skupine s bazedoxifenom 20 mg (1,40 na 1 000 pacientorokov) a 10 prípadov v skupine s placebom (1,56 na 1000 pacientorokov). Po 7 rokoch liečby bolo 13 prípadov rakoviny

prsníka v skupine liečenej bazedoxifenom 20 mg (1,78 na 1 000 pacientorokov) a 11 prípadov v skupine s placebom (1,50 na 1 000 pacientorokov).

V klinickej štúdii prevencie osteoporózy bola incidencia nežiaducich účinkov súvisiacich s prsníkom (citlivosť prsníka, bolesť, rakovina prsníka, benígna prsná neoplázia) v skupinách liečených bazedoxifenom 20 mg a raloxifenom 60 mg podobná skupine s placebom.

V klinickej štúdii denzity prsníka, doplnujúcej štúdii liečby osteoporózy u 444 postmenopauzálnych žien (priemerný vek = 59 rokov) s osteoporózou vo všetkých 4 liečených skupinách boli mamograficky hodnotené zmeny denzity prsníka v 24. mesiaci. Priemerné zmeny denzity prsníka zistené mamograficky boli v skupine s bazedoxifenom 20 mg signifikantne redukované zo základnej hodnoty (-1,45 percentuálnych bodov, $p < 0,05$), kým v skupine s placebom (-0,15 percentuálnych bodov) sa zmeny nepozorovali.

Účinky na štítnu žľazu a ovariálne malignity

V klinickej štúdii osteoporózy u 7 492 postmenopauzálnych žien (priemerný vek 66 rokov) v skupine 1 886 pacientok liečených bazedoxifenom (20 mg) bolo 5 prípadov rakoviny štítnej žľazy (0,69 na 1 000) a v skupine 1 885 pacientok liečených placebom bol 1 prípad rakoviny štítnej žľazy (0,14 na 1 000) po 7 rokoch liečby. Prípad rakoviny štítnej žľazy sa nevyskytol v skupine liečenej 40 mg počas 5 rokov.

V klinickej štúdii osteoporózy u 7 492 postmenopauzálnych žien (priemerný vek 66 rokov) v skupine 1 886 pacientok liečených bazedoxifenom (20 mg) bolo 5 prípadov rakoviny ovárií (0,69 pre 1 000) a v skupine 1 885 pacientok liečených placebom bol počet prípadov rakoviny ovárií 0 po 7 rokoch liečby. V skupine liečenej 40 mg počas 5 rokov bol jeden prípad rakoviny ovárií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V Tabuľke 2 sú uvedené priemerné farmakokinetické parametre bazedoxifenu po viacerých dávkach u zdravých mobilných postmenopauzálnych žien, ktoré boli po prirodzenej menopauze alebo podstúpili bilaterálnu ovariectómiu.

Tabuľka 2. Priemerné $\pm$ SD farmakokinetické parametre bazedoxifenu ($n=23$)

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

Absorpcia

Bazedoxifen sa rýchlo absorbuje s $t_{\max}$ približne 2 hodiny a vyznačuje sa lineárnym nárastom plazmatickej koncentrácie pri jednorazových dávkach od 0,5 mg až po 120 mg a viacnásobných denných dávkach od 1 mg po 80 mg. Absolútna biologická dostupnosť bazedoxifenu je približne 6 %. Keď sa podávali jednotlivé dávky 20 mg bazedoxifenu spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov, $C_{\max}$ a AUC sa zvýšili o 28 % a 22 % v uvedenom poradí. V ďalšej štúdii hodnotiacej účinky štandardnej stravy so stredným obsahom tukov na farmakokinetiku bazedoxifenu v rovnovážnom stave boli po podaní 20 mg bazedoxifenu so stravou preukázané nárasty $C_{\max}$ a AUC o 42 % a 35 % v uvedenom poradí. Vzhľadom na to, že tieto zmeny nie sú považované za klinicky relevantné, bazedoxifen je možné podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní 3 mg bazedoxifenu je distribučný objem $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Bazedoxifen sa *in vitro* významne viaže (98 % - 99 %) na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Metabolizmus bazedoxifenu sa u postmenopauzálnych žien stanovil po perorálnom podaní 20 mg rádioaktívne značeného bazedoxifenu. U žien je bazedoxifen značne metabolizovaný. Hlavnou metabolickou dráhou je glukuronidácia. Cytochrómom P450 sprostredkovaný metabolizmus je iba minimálny alebo žiadny. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je bazedoxifen-5-glukuronid. Koncentrácie tohto glukuronidu sú približne 10-násobne vyššie než koncentrácie nezmeneného liečiva v plazme.

Eliminácia

Bazedoxifen sa eliminuje s biologickým polčasom približne 30 hodín. Rovnovážne koncentrácie sú pri podávaní jedenkrát denne dosiahnuté druhý týždeň. Zjavný perorálny klírens bazedoxifenu je približne 4 až 5 l/hod/kg. Hlavnou cestou exkrécie rádioaktívne značeného bazedoxifenu je stolica a menej ako 1 % dávky sa eliminuje močom.

Osobitné skupiny

Porucha funkcie pečene

Metabolizmus jednorazovej dávky 20 mg bazedoxifenu sa pozoroval u pacientok s poruchou funkcie pečene [Child-Pugh trieda A (n=6), B (n=6) a C (n=6)] a u osôb s normálnou funkciou pečene (n=18). Pacientky s poruchou funkcie pečene preukázali v priemere 4,3-násobný nárast AUC v porovnaní s kontrolnými osobami. Bezpečnosť a účinnosť sa u pacientok s pečevnou nedostatočnosťou ďalej nesledovala. Použitie v tejto populácii pacientok sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Od pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) sú dostupné limitované klinické údaje (n=5). Týmto pacientkam sa podávala jednorazová dávka 20 mg bazedoxifenu. Močom sa eliminovali zanedbateľné množstvá bazedoxifenu. Porucha funkcie obličiek preukázala iba malý alebo žiadny vplyv na farmakokinetiku bazedoxifenu, a teda nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Starší pacienti

Farmakokinetika 20 mg jednorazovej dávky bazedoxifenu sa sledovala v štúdiu u 26 zdravých postmenopauzálnych žien. V porovnaní so ženami vo veku od 51 do 64 rokov (n=8), ženy vo veku od 65 do 74 rokov (n=8) preukázali v priemere 1,5-násobný nárast AUC a ženy vo veku viac ako 75 rokov (n=8) 2,3-násobný nárast AUC. Tento nárast je pravdepodobne spojený so zmenami pečevovej funkcie súvisiacimi s vekom. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe veku.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bazedoxifenu sa u detí a dospievajúcich nesledovala.

Rasa

Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetike na základe etnickej príslušnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na králikoch sa pozorovali potraty a zvýšená incidencia anomálií srdca (komorový defekt septa) a kostrovej sústavy (oneskorenie osifikácie, deformované a nesprávne usporiadané kosti, hlavne chrbtice a lebky) u plodov pri toxických dávkach pre matku $\geq 0,5 \text{ mg/kg/deň}$ (1,5-násobná expozícia u ľudí). Liečba potkanov toxickými dávkami pre matku $\geq 1 \text{ mg/kg/deň}$ ($\geq 0,3$ -násobná expozícia u ľudí) viedla k zníženému počtu živých plodov a/alebo zníženej hmotnosti plodov. Nepozorovali sa žiadne vývojové anomálie plodov.

Samičím potkanom sa podávali denné dávky 0,3 až 30 mg/kg (0,03 až 8-násobná expozícia u ľudí) pred a počas párenia s neliečenými samcami. Estrogénový cyklus a fertilita boli nepriaznivo ovplyvnené vo všetkých samičích skupinách liečených bazedoxifenom.

Účinky liečby bazedoxifenom na kosti, maternicu a prsnú žľazu sa sledovali u potkanov s ovariektómiou (0,15 až 1,5 mg/kg/deň) a u iných ako ľudských primátoch (*Cynomolgus macaques*) (0,2 až 25 mg/kg/deň). U potkanov jednoročná liečba bazedoxifenom čiastočne predišla účinkom ovariektómie na množstvo kostných parametrov (mineralizácia kostí, denzita kostí a architektúra). Navyše, hmotnosti materníc boli v porovnaní s neliečenými zvieratami znížené a histologická analýza preukázala minimálne alebo žiadne rozdiely oproti neliečeným kontrolným zvieratám. U opíc viedla 18-mesačná liečba bazedoxifenom k čiastočnému zachovaniu kompaktnej a špongiózneho kostnej hmoty stanovenému meraním BMD. Čiastočné zachovanie kostnej hmoty bolo dosiahnuté znížením kostného obratu indukovaného ovariektómiou, ako bolo potvrdené biochemickými markermi kostného obratu a histomorfometrickými indexmi kompaktnej a špongiózneho kosti. Podstatné je, že u oboch druhov podanie bazedoxifenu nemalo škodlivé účinky na kvalitu kosti. Podobne ako u hlodavcov aj u iných ako ľudských primátov viedla liečba bazedoxifenom k atrofii maternice a prsnej žľazy bez akýchkoľvek histologických rozdielov oproti neliečeným zvieratám.

Štúdie s opakovanými dávkami u hlodavcov s normálnym cyklom a opíc *cynomolgus* odhalili značnú stimuláciu rastu folikulov bez ovulácie, vedúcu k čiastočne hemoragickým cystám ovária a výrazne zvýšeným hladinám estradiolu. Tento farmakologický účinok bazedoxifenu sa dá očakávať taktiež u premenopauzálnych žien, ale považuje sa za klinicky irelevantný u postmenopauzálnych žien.

V 6-mesačných štúdiách karcinogenity u transgénnych myší sa pozorovala zvýšená incidencia benígnych granulózobunkových nádorov u samíc dostávajúcich 150 alebo 500 mg/kg/deň. Systémová expozícia (AUC) bazedoxifenom u týchto skupín bola 35 až 69-násobná oproti postmenopauzálnym ženám dostávajúcim 20 mg/deň po dobu 14 dní.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov sa pozorovala zvýšená incidencia benígnych granulózobunkových nádorov u samíc pri potravinových koncentráciách 0,03 a 0,1 %. Systémová expozícia (AUC) bazedoxifenom u týchto skupín bola 2,6 až 6,6-násobná oproti postmenopauzálnym ženám dostávajúcim 20 mg/deň po dobu 14 dní.

Objavenie sa benígnych ovariálnych granulózobunkových nádorov u samičích potkanov a myší dostávajúcich bazedoxifen je účinok triedy SERM spojený s ich farmakológiou u hlodavcov pri podávaní počas reprodukčného života, keď sú ich vaječníky funkčné a odpovedajú na hormonálnu stimuláciu.

Bazedoxifen nebol genotoxický ani mutagénny v množstve testov vrátane *in vitro* testu reverznej bakteriálnej mutácie, *in vitro* testu „forward“ mutácie cicavčích buniek na lokuse tymidínkinázy (TK+/-) u L5178Y lymfómových buniek myší, *in vitro* testu chromozómovej aberácie na ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO) a *in vivo* mikrojadrového testu u myší.

Bazedoxifen spôsoboval u samčích potkanov kortikomedulárnu nefrokalcinózu a pokročilú spontánnu chronickú progresívnu nefropatiu (CPN). Parametre v moči boli patologicky zmenené. V dlhodobých štúdiách sa pozorovali nádory obličiek (adenómy a karcinómy) pri všetkých sledovaných dávkach, pravdepodobne ako dôsledok tohto chronického poškodenia obličiek. V 2-ročnej štúdii karcinogenity vyústilo perorálne podávanie bazedoxifenu potkanom v potrave v dávkach 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % alebo 0,1 % do expozície približne 0,6 až 23-násobku klinickej dávky 20 mg u samcov a 0,9 až 31-násobku klinickej dávky 20 mg u samíc v závislosti od povrchu tela (mg/m²). Vzhľadom na to, že chronická progresívna nefropatia a kortikomedulárna nefrokalcinóza sú pravdepodobne nefropatie špecifické pre potkany, nepredpokladá sa význam týchto pozorovaní pre človeka.

V 18-mesačnej štúdii účinnosti na kosti u starších opíc rodu *cynomolgus* po ovariektómii bol bazedoxifen podávaný opiciam perorálne v dávkach 0; 0,2; 0,5; 1,5 alebo 25 mg/kg/deň, čo viedlo k expozíciám približne 0,2 až 24-násobným pre klinickú dávku 20 mg v závislosti od povrchu tela (mg/m²). V tejto štúdii sa pozoroval karcinóm buniek obličiek. Tieto nádory sa považujú za spontánne karcinómy buniek obličiek, o ktorých je známe, že sa objavujú u iných ako ľudských primátov a je nepravdepodobné, aby boli relevantné pre človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mohohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
predželatinovaný škrob (kukuričný)
sodná soľ karboxymetylškrobu
nátriumlaurylsulfát
koloidný bezvodý oxid kremičitý
magnéziumstearát
kyselina askorbová

Filmový obal

hypromelóza
dioxid titánu (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Aclar balenia blistrov po 7, 28, 30, 84 a 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. apríla 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. apríla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT NA VONKAJŠOM OBALE****1. NÁZOV LIEKU**

CONBRIZA 20 mg filmom obalené tablety
bazedoxifen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje bazedoxifeniumacetát ekvivalentný 20 mg bazedoxifenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

7 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CONBRIZA

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

CONBRIZA 20 mg filmom obalené tablety
bazedoxifen

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

CONBRIZA 20 mg filmom obalené tablety bazedoxifen

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť. 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CONBRIZA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CONBRIZU
3. Ako užívať CONBRIZU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CONBRIZU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CONBRIZA a na čo sa používa

CONBRIZA obsahuje bazedoxifen ako liečivo a je liekom, ktorý patrí do skupiny nehormonálnych liekov nazývaných selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMs). Používa sa na liečbu osteoporózy u žien po menopauze, keď majú zvýšené riziko zlomenín. Účinkuje cez spomalenie alebo zastavenie rednutia kostí u týchto žien. Tento liek sa nesmie používať na liečbu osteoporózy u mužov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CONBRIZU

Neužívajte CONBRIZU

- keď ste alergická na bazedoxifen alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď máte krvnú zrazeninu alebo ak ste v minulosti mali krvné zrazeniny (napríklad v cievach nôh, pľúc alebo očí).
- keď ste tehotná alebo stále môžete otehotnieť. Tento liek môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu, ak sa užíva počas tehotenstva.
- keď máte akékoľvek neobjasnené vaginálne krvácanie. To musí byť vyšetrené vašim lekárom.
- keď máte rakovinu maternice.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať CONBRIZU, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- pretože užívanie tohto lieku môže zvýšiť vaše riziko tvorby krvných zrazenín. Hoci sú zriedkavé, tieto zrazeniny môžu spôsobiť vážne zdravotné problémy, postihnutie alebo úmrtie. Obráťte sa na svojho lekára, ak chcete vedieť, či máte zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín.
- ak ste na istý čas imobilná (neschopná pohybu), čo znamená pripútaná na invalidný vozík, dlhší čas sediaci alebo pripútaná na lôžko počas zotavovania sa z operácie alebo choroby. Ak dlhšie cestujete, mali by ste sa pravidelne prechádzať alebo cvičiť nohami a chodidlami v pravidelných intervaloch. Je to v dôsledku toho, že sedenie dlhší čas v rovnakej pozícii môže obmedziť správnu cirkuláciu krvi a môže u vás zvýšiť riziko tvorby krvných zrazenín. Ak musíte ostať

- imobilný na dlhší čas alebo ak máte naplánovanú operáciu, je dôležité, aby ste sa porozprávali s vaším lekárom o možnostiach zníženia rizika tvorby krvných zrazenín.
- ak ste pred menopauzou. CONBRIZA bola testovaná len u žien po menopauze, a preto sa neodporúča.
 - ak ste v minulosti mali zvýšené hladiny triglyceridov (druh tukov vo Vašej krvi).
 - ak máte pečeňové alebo vážne obličkové problémy.
 - ak máte akékoľvek vaginálne krvácanie počas užívania CONBRIZY, porozprávajte sa s vaším lekárom.
 - ak trpíte rakovinou prsníka, pretože nie sú dostatočné skúsenosti s používaním tohto lieku u žien s týmto ochorením.

Vyššie sú uvedené niektoré dôvody, prečo tento liek nemusí byť pre vás vhodný. Ak sa vás týka ktorýkoľvek z nich, pred užitím lieku sa obráťte na vášho lekára.

Iné lieky a CONBRIZA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

CONBRIZA je určená iba pre ženy po menopauze. Nesmú ju užívať ženy, ktoré sú tehotné alebo stále môžu mať dieťa. Neužívajte tento liek ak dojčíte, pretože nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa cítite ospalivo po užití tohto lieku, vyhýbajte sa vedeniu vozidla alebo obsluhu strojov.

Počas užívania tohto lieku môžete spozorovať problémy s vaším zrakom ako rozmazané videnie. Ak sa to stane, mali by ste sa vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov pokiaľ vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

CONBRIZA obsahuje laktózu a sodík

Tento liek obsahuje laktózu (druh cukru). Ak vám lekár oznámil, že netolerujete niektoré cukry, kontaktujte ho pred užitím tohto lieku. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CONBRIZU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Mali by ste užívať tento liek tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Aby tento liek liečil osteoporózu, musí sa užívať každý deň.

- Odporúčaná dávka je jedna tableta každý deň užitá ústami. Užitie viac ako jednej tablety nie je viac účinné a môže spôsobiť ďalšie riziká.
- Môžete užívať tabletu v ktorýkoľvek čas dňa, s jedlom alebo bez neho.
- Tento liek sa má užívať spolu s primeraným množstvom vápnika a vitamínu D. Spýtajte sa Vášho lekára, či je Váš príjem vápnika a vitamínu D v potrave postačujúci a či potrebujete doplniť príjem vápnika a vitamínu D. Ak užívate vápnik a/alebo vitamín D, môžete ho užívať spolu s týmto liekom.

Ak užijete viac CONBRIZY, ako máte

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak náhodne užijete viac CONBRIZY ako ste mali.

Ak zabudnete užiť CONBRIZU

Ak zabudnete užiť tabletu, užite ju hneď, ako si spomeniete. Avšak, ak je takmer čas pre ďalšiu dávku tohto lieku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli a užite iba nasledovnú dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať CONBRIZU

Ak sa rozhodnete prestať užívať tento liek pred ukončením predpísanej dĺžky liečby, obráťte sa najprv na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa užívania alebo prerušenia užívania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – Prestaňte užívať CONBRIZU a ihneď navštívte lekára

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Ak máte príznaky krvnej zrazeniny v nohách alebo pľúcach ako bolestivý opuch a začervenanie nôh, náhlu bolesť na prsiach alebo ťažkosti s dýchaním.
- Ak máte príznaky krvnej zrazeniny v oku (sietnicová žila) ako jednostranné poruchy videnia alebo poruchy zraku alebo rozmazané videnie alebo stratu zraku jedného oka.
- Ak máte akýkoľvek z problémov uvedených v „**Neužívajte CONBRIZU**“

Neznáme (častotť sa nedá určiť z dostupných údajov):

- Ak máte iné problémy postihujúce oko a/alebo zrak (videnie iskier alebo zábleskov svetla, zúženie zorného poľa a opuch oka alebo očného viečka)

Ďalšie vedľajšie účinky

Niektorí pacienti mali nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania CONBRIZY:

Veľmi časté (môžu byť zaznamenané u viac ako 1 z 10 užívateľov):

- Svalové kŕče (vrátane kŕčov v nohách)
- Návaly tepla
- Opuch rúk, chodidiel alebo nôh (periférny edém)

Časté (môžu byť zaznamenané až u 1 z 10 užívateľov):

- Alergická reakcia (vrátane precitlivenosti a žihľavky)
- Vyrážka, svrbenie
- Sucho v ústach
- Zvýšenie triglyceridov v krvi (tuk vo Vašej krvi)
- Zvýšenie pečeňových enzýmov
- Ospalosť

Neznáme (častotť sa nedá určiť z dostupných údajov)

- Palpitácie (ak si uvedomujete tlkot srdca)
- Suché oko, bolesť oka, zníženie zrakovostrosti, zhoršenie zraku, blefarospazmus (abnormálne nedobrovoľné žmurkanie alebo kŕče očných viečok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CONBRIZU

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CONBRIZA obsahuje

- Liečivo je bazedoxifen. Každá filmom obalená tableta obsahuje bazedoxifeniumacetát ekvivalentný 20 mg bazedoxifenu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, predželatinovaný škrob, sodná soľ karboxymetylškrobu, natriumlaurylsulfát, koloidný bezvodý oxid kremičitý, magnéziumstearát, kyselina askorbová, hypromelóza, dioxid titanu (E171) a makrogol 400 (pozri časť 2 „CONBRIZA obsahuje laktózu a sodík“).

Ako vyzerá CONBRIZA a obsah balenia

CONBRIZA sa dodáva ako biele až takmer biele filmom obalené tablety v tvare kapsuly označené “WY20”. Tableta je dlhá približne 1,5 cm. Tablety sú balené v PVC/Aclar blistroch a sú dostupné v baleniach po 7, 28, 30, 84 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell Newbridge, County Kildare, Írsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Esti 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
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.