

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CONBRIZA 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje bazedoksifenijev acetat v količini, ki ustreza 20 mg bazedoksifena.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 142,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do sivobela, po obliki kapsuli podobna filmsko obložena tableta z napisom "WY20", vtisnjenim na eni strani. Tableta je dolga približno 1,5 cm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CONBRIZA je indicirano za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze pri ženskah z zvečanim tveganjem zlomov. Dokazali so pomembno zmanjšanje incidence zlomov vretenc; učinkovitosti za zlome kolka niso dokazali.

Pri odločanju za zdravljenje z zdravilom CONBRIZA ali drugimi zdravili, vključno z estrogeni, je treba upoštevati simptome menopavze, delovanje na tkiva maternice in dojk in kardiovaskularna tveganja in koristi (glejte poglavje 5.1) pri posamezni ženski v postmenopavzi posebej.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila CONBRIZA je ena tableta enkrat na dan, ne glede na dnevni čas, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Odmerki, ki presegajo 20 mg, niso priporočljivi, ker zanje ni bila dokazana povečana učinkovitost, večji odmerki pa so lahko povezani z dodatnim tveganjem (glejte poglavje 5.1).

Če je dnevni vnos kalcija in/ali vitamina D nezadosten, ju je k redni prehrani treba dodajati.

Posebne skupine bolnic

Okvara ledvic

Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic bazedoksifena niso dovolj raziskali. Pri tej skupini bolnic je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnicah z okvaro jeter varnosti in učinkovitosti bazedoksifena niso ovrednotili; uporaba zdravila pri tej skupini bolnic ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejše bolnice

Prilagajanje odmerka na podlagi starosti ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Bazedoksifen ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sedanja ali pretekla anamneza venskih trombomboličnih dogodkov, vključno z globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in trombozo ven mrežnice.

Zdravilo CONBRIZA je indicirano za uporabo samo pri ženskah v postmenopavzi. Ženske v rodni dobi bazedoksifena ne smejo jemati (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Nepojasnjena maternična krvavitev.

Bolnice z znaki ali simptomi raka endometrija; pri tej skupini bolnic varnosti niso dovolj proučili.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila CONBRIZA ni priporočljiva pri ženskah z zvečanim tveganjem venskih trombomboličnih dogodkov. Zdravilo CONBRIZA je povezano s povečanim tveganjem za pojav venske trombembolije (VTE). V kliničnih preskušanjih so največji delež VTE opazili v prvem letu zdravljenja, pri čemer je relativno tveganje v primerjavi s placebom znašalo 2,69. Po treh letih je relativno tveganje znašalo 1,63, po petih letih izvajanja študije pa je relativno tveganje znašalo 1,50; po 7 letih je relativno tveganje znašalo 1,51 (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dejavniki tveganja, povezani s primeri VTE v kliničnih preskušanjih bazedoksifena, so obsegali: višjo starost, debelost, imobilizacijo, operacijo, večje poškodbe in raka. Zdravilo CONBRIZA je treba ukiniti pred in med dolgotrajno imobilizacijo (npr. okrevanje po operaciji, dolgotrajno ležanje v postelji), zdravljenje pa se sme ponovno uvesti šele, ko je bolnica spet povsem pokretna. Poleg tega je treba ženskam, ki jemljejo zdravilo CONBRIZA, svetovati, naj se med daljšimi potovanji občasno sprehodijo.

Pri ženskah pred menopavzo bazedoksifena niso proučevali. Njegove varnosti za ženske pred menopavzo niso dokazali in uporaba tega zdravila pri tej populaciji ni priporočljiva.

Ni dokazov za proliferacijo endometrija. Morebitna maternična krvavitev med zdravljenjem z zdravilom CONBRIZA ni pričakovana in jo je treba podrobno raziskati.

Pri ženskah s koncentracijo trigliceridov > 300 mg/dl ($> 3,4$ mmol/liter) bazedoksifena niso proučevali. Ker bazedoksifen lahko zviša koncentracijo trigliceridov v serumu, je pri bolnicah z znano hipertrigliceridemijo potrebna previdnost (glejte poglavje 5.1).

Varnosti zdravila CONBRIZA pri bolnicah z rakom dojk niso proučevali. O sočasni uporabi z zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje zgodnjega ali napredovalega raka dojk, podatkov ni na voljo. Zato bazedoksifena ne priporočajo za zdravljenje ali preprečevanje raka dojk.

Pri bolnicah s težkimi okvarami ledvic bazedoksifena niso dovolj raziskali. Zato je pri tej skupini bolnic potrebna previdnost.

Bolnice z okvarami jeter so v primerjavi s kontrolno skupino pokazale 4,3-kratno zvečanje površine pod krivuljo (AUC) [povprečno]. Uporaba pri tej skupini bolnic ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo CONBRIZA vsebuje laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V 30-dnevni študiji je bazedoksifen zvišal koncentracije globulinov, ki vežejo hormone, med drugim globulina, ki veže kortikosteroide (CBG), globulina, ki veže spolne hormone (SHBG), in globulina, ki veže tiroksin (TBG).

Bazedoksifen se presnavlja preko encimov uridin difosfat glukuroniltransferaz (UGT) v črevesju in jetrih (glejte poglavje 5.2). Presnovo bazedoksifena lahko poveča sočasna uporaba snovi, ki so znani induktorji UGT, kot so rifampicin, fenobarbital, karbamazepin in fenitoin. To lahko vodi do zmanjšanih sistemskih koncentracij bazedoksifena.

K presnovi bazedoksifena le malo ali nič prispeva presnova, ki jo uravnava citokrom P450 (CYP). Bazedoksifen niti ne inducira niti ne inhibira aktivnosti poglavitnih izoencimov CYP. Podatki *in vitro* kažejo, da je malo verjetno, da bazedoksifen medsebojno deluje s sočasno danimi zdravili preko presnove, ki jo uravnava CYP.

Med bazedoksifenom in naslednjimi zdravili ni bilo pomembnih farmakokinetičnih interakcij: ibuprofen, atorvastatin, azitromicin in antacid, ki je vseboval aluminijev in magnezijev hidroksid. Na podlagi *in vitro* značilnosti vezave bazedoksifena na plazemske beljakovine je medsebojno delovanje z varfarinom, digoksinom in diazepamom malo verjetno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo CONBRIZA je namenjeno le za uporabo pri ženskah v postmenopavzi. Kontraindicirano je pri ženskah v rodni dobi (glejte poglavje 4.3). Podatkov o uporabi bazedoksifena pri nosečnicah ni na voljo. Študije na kuncih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Ni znano, ali se bazedoksifen izloča v materino mleko. Zdravilo CONBRIZA je indicirano le za uporabo pri ženskah v postmenopavzi (glejte poglavje 4.3) in se ga med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Študije na podganah so pokazale škodljive vplive na plodnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo CONBRIZA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kliničnih preskušanjih so poročali o zaspanosti kot neželenem učinku, zato je treba bolnice opozoriti na možne učinke na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolnice lahko doživijo motnje vida, kot so motena ostrina vida ali zamegljen vid. Če se taki simptomi pojavijo, se naj bolnice izogibajo vožnji ali upravljanju s stroji, ki zahtevajo natančno vidno zaznavo, dokler simptomi ne izzvenijo ali dokler jim zdravnik ne svetuje, da je tako početje varno.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila CONBRIZA so ovrednotili v dveh multicentričnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom in učinkovino nadzorovanih preskušanjih 3. faze: 7.492 žensk v postmenopavzi, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti, v triletnem preskušanju zdravljenja osteoporoze (1.886 žensk je prejelo bazedoksifen v odmerku 20 mg; 1.872 žensk je prejelo bazedoksifen v odmerku 40 mg; 1.849 žensk je prejelo raloksifen; 1.885 žensk je prejelo placebo) in 1.583 žensk v postmenopavzi, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti, v 2-letnem preskušanju preprečevanja osteoporoze (321 žensk je prejelo bazedoksifen v odmerku 10 mg; 322 žensk je prejelo bazedoksifen v odmerku 20 mg; 319 žensk je prejelo bazedoksifen v odmerku 40 mg; 311 žensk je prejelo raloksifen; 310 žensk je prejelo placebo).

Neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi preskušanji, so bili po izraženosti večinoma blagi do zmerni in niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom, v dvojno slepih randomiziranih študijah so bili vročinski oblivi in mišični krči (vključno s krči v nogah).

Preglednica neželenih učinkov

Podatki o varnosti v spodnji preglednici izvirajo iz kliničnih preskušanj in tudi iz spontanega poročila v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na naslednje pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		
Bolezni živčevja		somnolenca		
Očesne bolezni			tromboza mrežnične vene*	motnje vida/očesni neželeni učinki [#]
Srčne bolezni				palpitacije

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Žilne bolezni	vročinski oblivi		globoka venska tromboza*, površinski tromboflebitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija*	
Bolezni prebavil		suha usta		
Bolezni kože in podkožja		urtikarija, izpuščaj, pruritus		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči (vključno s krči v nogah)			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem			
Preiskave		zvišani trigliceridi v krvi, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza		

Opis izbranih neželenih učinkov

*V preskušanju zdravljenja osteoporoze pri 7.492 osebah, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti (povprečna starost = 66 let), je bilo pri ženskah, zdravljenih z bazedoksifenom, zvečano tveganje venske trombembolije (globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza ven mrežnice). Pogostnost na 1.000 žensk-let v 3-letnem obdobju študije je bila 2,86 v skupini z bazedoksifenom v odmerku 20 mg in 1,76 v skupini s placebom, v 5-letnem obdobju študije pa je v skupini, ki je prejela 20 mg bazedoksifena, znašala 2,34, v skupini, ki je prejela placebo, pa 1,56. Pogostnost na 1.000 žensk-let v 7-letnem obdobju študije je bila 2,06 v skupini z bazedoksifenom v odmerku 20 mg in 1,36 v skupini s placebom. Delež VTE je bil največji v prvem letu, pri čemer je relativno tveganje znašalo 2,69. Po 3 letih je relativno tveganje znašalo 1,63, po petih letih izvajanja študije pa je relativno tveganje znašalo 1,50. Po 7 letih izvajanja študije je relativno tveganje znašalo 1,51 (glejte poglavje 5.1). Možni so tudi drugi venski trombembolični dogodki.

#V obdobju trženja so poročali o drugih očesnih neželenih učinkih, razen o trombozi ven mrežnice. Ta poročila vključujejo zmanjšanje ostrine vida, zamegljen vid, fotopsijo, izpad vidnega polja, okvaro vida, suhe oči, edem očesne veke, blefarospazem, bolečine v očesu in otekanje očesa. Vzrok teh učinkov ni natančno znan. Če se očesni neželeni učinki pojavijo, naj bolnica poišče medicinsko pomoč.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja ni specifičnega antidota, zdravljenje naj bo simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, selektivni modulatorji estrogenskega receptorja (SERM); oznaka ATC: G03XC02.

Mehanizem delovanja

Bazedoksifen spada v skupino selektivnih modulatorjev estrogenskih receptorjev (SERM). Bazedoksifen deluje kot oboje, agonist ali antagonist estrogenskih receptorjev, odvisno od vrste celic in tkiva in pa tarčnih genov. Bazedoksifen zmanjšuje resorpcijo kosti in biokemijske markerje premene kostnine na razpon vrednosti, običajen pred menopavzo. Ti učinki na preoblikovanje kosti zvečajo mineralno kostno gostoto (MKG), ki nato prispeva k zmanjšanju nevarnosti kostnih zlomov. Bazedoksifen deluje primarno kot antagonist estrogenskih receptorjev v tkivih maternice in dojk.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost bazedoksifena so dokazali v dveh multicentričnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom in drugo učinkovino nadzorovanih preskušanjih 3. faze: 3-letno preskušanje zdravljenja osteoporoze in 2-letno preskušanje preprečevanja osteoporoze.

Preskušanje zdravljenja osteoporoze

V študiji zdravljenja osteoporoze je 7.492 žensk v postmenopavzi (povprečna starost 66 let; razpon 50 do 85 let in povprečni čas od menopavze 19,5 let) prejemale bazedoksifen (20 ali 40 mg na dan), raloksifen (60 mg na dan) ali placebo za ovrednotenje incidence novih zlomov vretenc v treh letih (3-letna temeljna študija). Triletna temeljna študija je bila dvakrat podaljšana z 2-letnimi, dvojno slepimi, s placebom nadzorovanimi podaljšanji, s čimer je skupen čas trajanja znašal do 7 let (7-letna študija). Skupno 3.146 oseb je s sodelovanjem v študiji nadaljevalo v prvem 2-letnem podaljšanju (bazedoksifen 20 mg: n = 1.047, bazedoksifen 40/20 mg: n = 1.041, placebo: n = 1.058). Odmerek bazedoksifena se je zmanjšal iz 40 mg na 20 mg po približno 4 letih. V prvem 2-letnem podaljšanju je skupina, ki je prejemale raloksifen, z zdravljenjem prenehala. Skupno 1.732 oseb je nadaljevalo v drugo 2-letno podaljšanje (bazedoksifen 20 mg: n = 560, bazedoksifen 40/20 mg: n = 582, placebo n = 590). Vse osebe v raziskavi so prejemale po 1.200 mg elementarnega kalcija in po 400 i.e. vitamina D na dan.

V to študijo so bile vključene večinoma belke (87,3 %), ki so bodisi imele osteoporozo brez izhodiščnega zloma vretenc (ocena T na lestvici MKG na ledveni hrbtenici [LS] ali stegneničnem vratu [FN] med -2,5 in -4,0), bodisi so imele osteoporozo z vsaj enim blagim izhodiščnim zlomom vretenc. Povprečni oceni T LS in FN v izhodišču sta bili -2,4 oziroma -1,7.

Po 3 letih zdravljenja z bazedoksifenom v odmerku 20 mg (42 %), bazedoksifenom v odmerku 40 mg (37 %) in raloksifenom v odmerku 60 mg (42 %) se je v primerjavi s placebom incidenca novih zlomov vretenc pomembno zmanjšala. Zmanjšanje incidence zlomov vretenc je bilo v skupinah, zdravljenih z bazedoksifenom in raloksifenom, podobno. Učinek zdravljenja je bil pri bolnicah s prisotnimi zlomi vretenc in pri tistih brez njih podoben (preglednica 1).

Preglednica 1: Učinek bazedoksifena na tveganje za zlome vretenc po 3 letih zdravljenja				
	Število oseb		Zmanjšanje absolutnega tveganja	Zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ)
	Bazedoksifen 20 mg	Placebo		
Celotno število oseb	n = 1.724	n = 1.741		
Število (%) ^a oseb z novim zlomom vretenc	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % ^b (11 %, 62 %)
Osebe brez izhodiščnih zlomov	n = 757	n = 760		
Število (%) ^a oseb z ≥ 1 novim zlomom vretenc	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % ^c
Osebe z ≥ 1 izhodiščnim zlomom	n = 967	n = 981		
Število (%) ^a oseb z ≥ 1 novim zlomom vretenc	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % ^d (6 %, 68 %)
^a Ocene pogostnosti po Kaplan-Meierju				
^b vrednost p = 0,015				
^c vrednost p = 0,22				
^d vrednost p = 0,035				

Po 5 letih zdravljenja je pogostnost pojavljanja novih zlomov vretenc ostala manjša v skupini, ki je prejela bazedoksifen v odmerku 20 mg (4,49 %) v primerjavi s placebom (6,82 %), z relativnim zmanjšanjem tveganja za 36 % (p = 0,014).

Po 7 letih zdravljenja je pogostnost pojavljanja novih zlomov vretenc ostala manjša v skupini, ki je prejela bazedoksifen v odmerku 20 mg (7,64 %) v primerjavi s placebom (9,90 %), z relativnim zmanjšanjem tveganja za 30 % (p = 0,022).

Pojavnost nevretenčnih zlomov, povezanih z osteoporozo, je bila v skupinah, ki so prejele bazedoksifen v odmerku 20 mg (5,68 %), raloksifen v odmerku 60 mg (5,87 %) in placebo (6,26 %), podobna. V naknadni (post-hoc) analizi so ugotovili 10-letno verjetnost zloma kot indeks tveganja izhodiščnega zloma. Povprečna 10-letna verjetnost večjega zloma zaradi osteoporoze za celotno populacijo v raziskavi je bila 11 %. Pri osebah, zdravljenih z bazedoksifenom, je bila pojavnost zlomov povezana s tveganjem izhodiščnega zloma: čim večja je bila nevarnost zloma, tem večja je bila korist zdravljenja z bazedoksifenom. Pri osebah z 10-letno verjetnostjo zloma 16 % ali več je bil bazedoksifen povezan s pomembnim zmanjšanjem tveganja vseh kliničnih zlomov.

V naknadni analizi se je relativno tveganje za nevretenčne zlome pri osebah, zdravljenih z bazedoksifenom, zmanjševalo z rastočo verjetnostjo zlomov. Pri osebah z verjetnostjo zloma 20 % ali več (n = 618) se je nevarnost nevretenčnih zlomov pri osebah, zdravljenih z bazedoksifenom, v primerjavi z osebami, ki so prejele placebo, zmanjšala za 55 % (95 % IZ: 18-76).

Zvečanje MKG ledvene hrbtenice pri bazedoksifenu v odmerku 20 mg in raloksifenu v odmerku 60 mg v primerjavi s placebom je bilo značilno pri 6 mesecih (1,02 % oziroma 1,29 %) in je trajalo vsa 3 leta (1,32 % oziroma 2,08 %). Delovanje bazedoksifena na MKG drugih kosti je bilo podobno. Povečanja MKG v primerjavi s placebom so v petih letih zdravljenja z bazedoksifenom ostala statistično pomembna na vseh mestih v skeletu. Po sedmih letih zdravljenja z bazedoksifenom so povečanja MKG v primerjavi s placebom ostala statistično pomembna za stegnenični vrat, stegnenični trohanter in celoten kolk. Povečanje MKG ledvene hrbtenice od izhodišča po sedmih letih zdravljenja za skupino z 20 mg bazedoksifena ni bilo statistično večje od skupine s placebom.

Izključitev iz študije je bila potrebna, kadar je prišlo do čezmerne izgube kostnine ali naključnih zlomov vretenc. Taka izključitev je bila pogostejše statistično pomembna v skupini s placebom (4,0 %) kot v skupini z bazedoksifenom v odmerku 20 mg (2,8 %) ali raloksifenom v odmerku 60 mg (2,1 %).

Preskušanje preprečevanja osteoporoze

V študiji preprečevanja (1.583 oseb; povprečna starost 58 let; povprečno število let od menopavze 11) so primerjali učinke bazedoksifena (10, 20 ali 40 mg na dan), raloksifena (60 mg na dan) in placeba na MKG. Vse osebe so vsak dan prejemale dodatke kalcija; večina jih je prejemale po 600 mg kalcija (npr. Caltrate™) na dan, nekatere pa do 1.200 mg na dan. V to študijo so bile vključene osebe, ki so imele oceno T MKG ledvene hrbtenice ali stegneničnega vratu vsaj -2.5. Mediana ocena T je segala od -0,6 do -1,4, odvisno od lokacije v skeletu.

Pri osebah, zdravljenih z bazedoksifenom v odmerku 20 mg in raloksifenom v odmerku 60 mg, je bila MKG ohranjena, pri bolnicah, ki so jemale placebo, pa so ugotovili pomembno izgubo MKG. Zvečanje MKG ledvene hrbtenice pri bazedoksifenu v odmerku 20 mg in raloksifenu v odmerku 60 mg je bilo v primerjavi s placebom značilno po 6 mesecih (1,14 % oziroma 1,26 %) in je trajalo 2 leti (1,41 % oziroma 1,49 %). Učinek bazedoksifena na MKG na drugih mestih v skeletu je bil podoben.

Klinična varnost

Ocenjevanje histomorfometrije kosti in premene kostnine

V študiji zdravljenja osteoporoze pri 7.492 ženskah v postmenopavzi (povprečna starost = 66 let) so odvzeli 121 biopsij kosti iz črevničnega grebena po aplikaciji fluorokromnega označevalca osebam v skupinah z bazedoksifenom, raloksifenom in placebom (bazedoksifen 20 mg = 28; bazedoksifen 40 mg = 29, raloksifen 60 mg = 32, placebo = 32) po približno 2 oziroma 3 letih zdravljenja. Histološki pregled kostnih biopsij iz vseh zdravljenih skupin je pri vseh zdravljenih osebah pokazal oblikovanje normalne lamelarne kosti. V nobenem od vzorcev kostnih biopsij v nobeni od zdravljenih skupin ni bilo znakov osteomalacije, peritrabekularne fibroze ali fibroze kostnega mozga, toksičnosti za celice ali prepletene (retikularne) kostnine. Histomorfometrični pregled je pokazal normalno mineralizacijo, na katero so kazali prisotnost normalne debeline osteoida, normalnega časa zaostajanja mineralizacije in hitrosti nalaganja mineralov.

V študiji zdravljenja osteoporoze je terapija z bazedoksifenom v odmerku 20 mg in raloksifenom v odmerku 60 mg v primerjavi s placebom pomembno znižala serumske označevalce resorpcije kosti (C-telopeptid) in nastajanja kosti (osteokalcin), kar kaže na zmanjšanje premene kostnine. Pri zdravljenju z bazedoksifenom so ugotovili mediano znižanje C-telopeptida in osteokalcina od izhodišča za več kot 25 %. Podobno zmanjšanje hitrosti premene kostnine so opazili v študiji preprečevanja osteoporoze.

Učinki na presnovo lipidov in na srčnožilni sistem

V študiji zdravljenja osteoporoze sta po 3 letih zdravljenja bazedoksifen v odmerku 20 mg in raloksifen v odmerku 60 mg povzročila pomembno znižanje celokupnega serumskega holesterola, LDL holesterola (LDL = lipoprotein majhne gostote) in pomembno zvišanje HDL holesterola (HDL = lipoprotein velike gostote) v primerjavi s placebom. Mediane odstotne spremembe od izhodišča pri bazedoksifenu v odmerku 20 mg so bile -3,75 % za celotni holesterol, -5,36 % za LDL holesterol in 5,10 % za HDL holesterol in so bile podobne tistim, ki so jih opazili pri raloksifenu v odmerku 60 mg. Učinek na trigliceride v skupinah z bazedoksifenom v odmerku 20 mg in raloksifenom v odmerku 60 mg je bil podoben učinku placeba. Ta profil lipidov se je ohranjal v vseh sedmih letih zdravljenja. V študiji preprečevanja osteoporoze je bil učinek zdravljenja na lipide podoben. Kliničnega pomena teh sprememb niso ugotovili.

V preskušanju, v katerem je šlo za zdravljenje osteoporoze pri 7.492 osebah (povprečna starost = 66 let), je bilo povečano tveganje za pojav VTE (globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza ven mrežnice) pri ženskah, ki so se zdravile z bazedoksifenom (glejte poglavje 4.8). Največje število VTE na 1.000 žensk-let so pri spremljanju opazili v prvem letu: 4,64 v skupini, ki je

prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, in 1,73 v skupini, ki je prejemala placebo (relativno tveganje 2,69). Število na 1.000 žensk-let je po 3 letih znašalo 2,86 v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, in 1,76 v skupini, ki je prejemala placebo (relativno tveganje 1,63). Število na 1.000 žensk-let je po 5 letih znašalo 2,34 v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, in 1,56 v skupini, ki je prejemala placebo (relativno tveganje 1,50). Število na 1.000 žensk-let je po 7 letih znašalo 2,06 v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, in 1,36 v skupini, ki je prejemala placebo (relativno tveganje 1,51).

Možganskožilni učinki

V 3 leta trajajoči temeljni študiji je bilo število ishemičnih kapi na 1.000 žensk-let podobno v skupinah, ki sta prejemali bazedoksifen v odmerku 20 mg (1,98) in placebo (2,2), večje pa v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 40 mg (2,72). Število tranzitornih ishemičnih atak (TIA) na 1.000 žensk-let je bilo v skupinah, ki sta prejemali bazedoksifen v odmerku 20 mg (1,1) in placebo (0,88) podobno, večje pa v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 40 mg (1,59).

Po 5 letih zdravljenja je bilo število ishemičnih kapi na 1.000 žensk-let v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg (1,87), podobno tistemu v skupini, ki je prejemala placebo (2,02). Število TIA na 1.000 žensk-let je bilo večje v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg (0,94) v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo (0,62).

Po 7 letih zdravljenja je bilo število ishemičnih kapi na 1.000 žensk-let v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg (1,78), enako tistemu v skupini, ki je prejemala placebo (1,78). Število TIA na 1.000 žensk-let je bilo večje v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg (0,96) v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo (0,55).

Učinki na maternico

V študiji zdravljenja osteoporoze je transvaginalna ultrasonografija (TVU) pokazala minimalne spremembe debeline endometrija v skupinah, ki so 2 leti prejemale placebo (-0,08 mm, n = 131), bazedoksifen v odmerku 20 mg (-0,07 mm, n = 129) in raloksifen v odmerku 60 mg (0,16 mm, n = 110). Po 3 letih ni bilo pri bolnicah, zdravljenih z bazedoksifenom v odmerku 20 mg, nobenega primera raka endometrija in 1 primer (0,1 %) hiperplazije endometrija. Pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom v odmerku 60 mg, so ugotovili 1 primer (0,1 %) raka endometrija, 1 primer (0,1 %) sarkoma in 1 primer (0,1 %) hiperplazije endometrija. V skupini s placebom so bili 3 primeri (0,2 %) raka endometrija in 1 primer (0,1 %) hiperplazije endometrija. Diagnozo polipov endometrija so v vseh 36 mesecih postavili pri 10 bolnicah v skupini z bazedoksifenom v odmerku 20 mg, 17 bolnicah v skupini z raloksifenom v odmerku 60 mg in 11 bolnicah v skupini s placebom.

Po 5 letih zdravljenja se debelina endometrija v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, ni spremenila in je ostala podobna kot pri placebo; ni bilo nobenih primerov raka endometrija v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, v primerjavi s 6 primeri v skupini, ki je prejemala placebo ($p < 0,05$).

Po 7 letih zdravljenja se debelina endometrija v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, ni spremenila in je ostala podobna kot pri placebo; ni bilo nobenih primerov raka endometrija v skupini, ki je prejemala bazedoksifen v odmerku 20 mg, v primerjavi s 7 primeri v skupini, ki je prejemala placebo ($p < 0,008$).

V študiji preprečevanja osteoporoze je TVU po 2 letih pokazala minimalne spremembe debeline endometrija od izhodišča v skupinah, ki so prejemale placebo (-0,24 mm, n = 154), bazedoksifen 20 mg (-0,06 mm, n = 158) in raloksifen 60 mg (0,01 mm, n = 154). Niti pri bolnicah, zdravljenih z bazedoksifenom, niti pri tistih, ki so prejemale raloksifen, niso ugotovili nobenega primera hiperplazije ali neoplazme endometrija.

Učinki na dojke

V študiji zdravljenja osteoporoze je bila po 3 letih pojavnost z dojkami povezanih neželenih dogodkov v skupini z bazedoksifenom podobna kot v skupini s placebom. Ugotovili so 5 primerov

raka dojk na 4.591 oseb-let spremljanja v skupini z bazedoksifenom v odmerku 20 mg (1,09 na 1.000), 7 primerov raka dojk na 4.526 oseb-let spremljanja v skupini z raloksifenom v odmerku 60 mg (1,55 na 1.000) in 8 primerov raka dojk na 4.604 oseb-let spremljanja v skupini s placebom (1,74 na 1.000). Po 5 letih zdravljenja so ugotovili 9 primerov raka dojk v skupini, ki je prejela bazedoksifen v odmerku 20 mg (1,40 na 1.000 žensk-let) in 10 primerov v skupini, ki je prejela placebo (1,56 na 1.000 žensk-let). Po 7 letih zdravljenja so ugotovili 13 primerov raka dojk v skupini, ki je prejela bazedoksifen v odmerku 20 mg (1,78 na 1.000 žensk-let) in 11 primerov v skupini, ki je prejela placebo (1,50 na 1.000 žensk-let).

V študiji preprečevanja osteoporoze je bila pojavnost z dojkami povezanih neželenih dogodkov (občutljivost dojk, bolečina v dojkah, rak dojk, benigna neoplazma dojk) v skupinah z bazedoksifenom v odmerku 20 mg in raloksifenom v odmerku 60 mg podobna kot pri placebu.

V študiji preverjanja gostote dojk, stranski študiji ob študiji zdravljenja osteoporoze, je bilo ocenjenih 444 žensk v obdobju po menopavzi (povprečna starost = 59 let) z osteoporozo iz vseh 4 skupin zdravljenja, glede na spremembe v mamografski gostoti dojk po 24 mesecih. Povprečne vrednosti sprememb mamografske gostote dojk v skupini, ki je prejela bazedoksifen v odmerku 20 mg, so bile pomembno zmanjšane glede na izhodiščno vrednost (-1,45 odstotnih točk, $p < 0,05$), medtem ko v skupini, ki je prejela placebo, niso opazili nobenih sprememb (-0,15 odstotnih točk).

Učinki na ščitnico in neoplazme jajčnikov

V študiji zdravljenja osteoporoze pri 7.492 ženskah v postmenopavzi (povprečna starost = 66 let) so po 7 letih zdravljenja med 1.886 osebami, ki so prejemale bazedoksifen (20 mg), ugotovili 5 primerov raka ščitnice (0,69 na 1.000), med 1.885 osebami, ki so prejemale placebo, pa so ugotovili 1 primer raka ščitnice (0,14 na 1.000). V skupini, ki se je zdravila s 40 mg odmerkom do 5 let, niso odkrili nobenega primera raka ščitnice.

V študiji zdravljenja osteoporoze pri 7.492 ženskah v postmenopavzi (povprečna starost = 66 let) so po 7 letih zdravljenja med 1.886 osebami, ki so prejemale bazedoksifen (20 mg), ugotovili 5 primerov raka jajčnikov (0,69 na 1.000), med 1.885 osebami, ki so prejemale placebo, pa so ugotovili 0 primerov raka jajčnikov. V skupini, ki se je zdravila s 40 mg odmerkom do 5 let, so odkrili en primer raka jajčnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povprečni farmakokinetični parametri bazedoksifena po večkratnih odmerkih pri zdravih pokretnih ženskah v postmenopavzi, ki so imele bodisi naravno menopavzo bodisi bilateralno ooforektomijo, so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. Povprečje $\pm$ SD farmakokinetičnih parametrov bazedoksifena ($n = 23$)

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

Absorpcija

Bazedoksifen se hitro absorbira s $t_{\max}$ približno 2 uri in kaže linearno zvišanje plazemskih koncentracij pri enkratnih odmerkih od 0,5 mg do 120 mg in večkratnih dnevnih odmerkih od 1 mg do 80 mg. Absolutna biološka uporabnost bazedoksifena je približno 6 %.

Ko so dajali enkratne 20 mg odmerke bazedoksifena z obrokom z visoko vsebnostjo maščob, je $C_{\max}$ porasla za 28 % in AUC za 22 %. Dodatna študija, v kateri so ocenjevali učinke standardiziranega srednje mastnega obroka na farmakokinetiko bazedoksifena v stanju dinamičnega ravnovesja, je pokazala 42 % porast $C_{\max}$ in 35 % porast AUC, če so 20 mg bazedoksifena dajali s hrano. Ker te spremembe ne veljajo za klinično pomembne, lahko dajemo bazedoksifen ne glede na obroke.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji 3 mg odmerka bazedoksifena je volumen porazdelitve $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Bazedoksifen se *in vitro* v veliki meri (98 % - 99 %) veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Presnovo bazedoksifena pri ženskah v postmenopavzi so ugotavljali po peroralnem dajanju 20 mg radioaktivno označenega bazedoksifena. Bazedoksifen se pri ženskah presnovi v veliki meri. Poglavitna presnovna pot je glukuronidacija. Vidne je komaj kaj ali sploh nič presnove, ki bi jo posredoval citokrom P450. Poglavitni presnovek v krvi je bazedoksifen-5-glukuronid. Koncentracija tega glukuronida v plazmi je približno 10-krat višja od koncentracije nespremenjene učinkovine.

Izločanje

Bazedoksifen se odstranjuje iz telesa z razpolovnim časom približno 30 ur. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja se doseže v drugem tednu jemanja zdravila enkrat na dan. Navidezni peroralni očistek bazedoksifena je približno 4 do 5 l/h/kg. Poglavitna pot odstranjevanja radioaktivno označenega bazedoksifena iz telesa je z blatom, z urinom se izloči manj kot 1 % odmerka.

Posebne skupine bolnic

Okvara jeter

Primerjali so presnovo enkratnega 20 mg odmerka bazedoksifena pri bolnicah z okvaro jeter [razredi A (n = 6), B (n = 6) in C (n = 6) po Child-Pughovi lestvici] in bolnicah z normalnim delovanjem jeter (n = 18). Bolnice z okvaro jeter so v primerjavi s kontrolno skupino pokazale v povprečju 4,3-kratno zvečanje AUC. Pri bolnicah z insuficienco jeter varnosti in učinkovitosti niso natančneje ovrednotili. Uporaba zdravila pri tej skupini bolnic ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 50$ ml/min) je na voljo malo kliničnih podatkov (n = 5). Tem bolnicam so dali enkratno 20 mg odmerek bazedoksifena. Z urinom se je izločila zanemarljiva količina bazedoksifena. Zmanjšano delovanje ledvic je malo ali nič vplivalo na farmakokinetiko bazedoksifena, prilagajanje odmerjanja torej ni potrebno.

Starejše bolnice

Farmakokinetiko 20 mg enkratnega odmerka bazedoksifena so ovrednotili v študiji pri 26 zdravih ženskah v postmenopavzi. V primerjavi z ženskami, starimi 51 do 64 let (n = 8), so imele ženske, stare 65 do 74 let (n = 8), 1,5-krat večjo AUC, ženske, stare > 75 let (n = 8), pa 2,3-krat večjo AUC. Ta porast lahko najverjetneje pripišemo starostnim spremembam delovanja jeter. Prilagajanje odmerka na podlagi starosti ni potrebno.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji farmakokinetike bazedoksifena niso proučevali.

Rasa

Opazili niso nikakršnih farmakokinetičnih razlik med pripadnicami različnih etničnih skupin.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah na kuncih so se pri odmerkih $\geq 0,5$ mg/kg/dan (izpostavljenost, 1,5-krat večja od tiste pri človeku), ki so bili toksični za mater, pri plodovih pojavljali splav in zvečana incidenca anomalij srca (defekt prekatnega pretina) in skeleta (zaznalo zakostenevanje skeleta, deformirane ali napačno razvrščene kosti, predvsem hrbtenice in lobanje). Odmerki ≥ 1 mg/kg/dan ($\geq 0,3$ -kratna

izpostavljenost pri človeku) so pri podganah povzročili zmanjšano število živih plodov in/ali zmanjšanje njihove telesne mase. Razvojnih anomalij plodov niso opazili.

Podganje samice so prejemale dnevne odmerke od 0,3 do 30 mg/kg na dan (0,03- do 8-kratnik izpostavljenosti pri človeku) pred parjenjem s samci, ki niso prejeli zdravila, in po njem. Pri vseh skupinah samic, ki so prejemale bazedoksifen, so opazili učinke na cikel estrusa in plodnost.

Učinki dajanja bazedoksifena na kosti, maternico in mlečne žleze so ocenjevali pri ovariectomiranih podganah (odmerki 0,15 do 1,5 mg/kg/dan) in nehumanih primatih [*Cynomolgus macaques*] (0,2 do 25,0 mg/kg/dan). Pri podganah je približno enoletno dajanje bazedoksifena delno preprečilo učinke ovariectomije na številne parametre skeleta (vsebnost mineralov v kosteh, mineralna kostna gostota in arhitektura kosti). Poleg tega je bila vlažna teža maternice v primerjavi z živalmi, ki niso prejemale bazedoksifena, zmanjšana, histološki pregled pa je pokazal malo ali nič razlik med njimi in kontrolno skupino. Pri opicah je 18-mesečno dajanje bazedoksifena povzročilo delno ohranitev kortikalne in retikularne kostne mase, kar je bilo ugotovljeno z meritvami MKG. Delna ohranitev kostne mase je bila dosežena z zmanjšanjem zvečanja premene kostnine, povzročenega z ovariectomijo, vrednotenega z biokemijskimi označevalci premene kostnine in histomorfometrijskimi indeksi, izmerjenimi v retikularni in kortikalni kosti. Pomembno je, da pri nobeni od teh dveh živalskih vrst dajanje bazedoksifena ni škodljivo vplivalo na kakovost kosti. Podobno kot pri glodalcih je dajanje bazedoksifena nehumanim primatom povzročilo atrofijo maternice in mlečnih žlez brez drugih histoloških razlik v primerjavi z živalmi, ki niso prejemale bazedoksifena.

Študije ponavljajočih se odmerkov pri glodalcih in opicah *Cynomolgus* z normalnim ciklom so pokazale izrazito spodbujanje rasti ovarijskih foliklov brez ovulacije, kar povzroči nastanek delno hemoragičnih ovarijskih cist in izrazito zvišano koncentracijo estradiola. Ta farmakološki učinek bazedoksifena lahko pričakujemo tudi pri ženskah pred menopavzo, vendar velja pri ženskah po menopavzi za klinično nepomembnega.

V 6-mesečnih študijah kancerogenosti na transgenskih miših se je zvečala pojavnost benignih ovarijskih granulocelularnih tumorjev pri mišjih samicah, ki so prejemale po 150 ali 500 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost (AUC) bazedoksifenu pri teh skupinah je bila 35-krat oziroma 69-krat večja kot pri ženskah v postmenopavzi, ki so 14 dni dobivale po 20 mg/dan.

V dveletni študiji kancerogenosti na podganah so ugotovili zvečano pojavnost benignih ovarijskih granulocelularnih tumorjev pri podganih samicah pri koncentracijah v hrani 0,03 in 0,1 %. Sistemska izpostavljenost (AUC) bazedoksifenu v teh skupinah je bila 2,6-krat oziroma 6,6-krat večja kot pri ženskah v postmenopavzi, ki so 14 dni prejemale po 20 mg/kg/dan.

Opazeni benigni ovarijski granulocelularni tumorji pri mišjih in podganih samicah, ki so prejemale bazedoksifen, je učinek skupine SERM, ki je povezan z njihovo farmakologijo pri samicah glodalcev, ki jih prejemajo v reproduktivni dobi, ko so njihovi jajčniki funkcionalni in se odzivajo na hormonsko stimulacijo.

Bazedoksifen ni bil genotoksičen ali mutagen v seriji testov, med drugim pri *in vitro* bakterijskem testu reverzних mutacij, *in vitro* testu naprednih mutacij v sesalskih celicah na lokusu timidinske kinaze (TK±) v celicah mišjega limfoma L5178Y, *in vitro* testu kromosomskih aberacij v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO) in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

Pri podganih samcih je bazedoksifen povzročil kortikomedularno nefrokalcinozo in zvečal spontano kronično progresivno nefropatijo (CPN). Urinski parametri so bili patološko spremenjeni. V dolgoročnih študijah so pri vseh preskušanih odmerkih opazili ledvične tumorje (adenome in karcinome), ki so najverjetneje nastali zaradi teh kroničnih ledvičnih okvar. V dveletni študiji kancerogenosti je bazedoksifen, ki so ga dajali podganam peroralno v hrani v odmerkih 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % ali 0,1 %, povzročil izpostavljenosti, izražene na telesno površino (mg/m²), ki so se pri samcih oziroma samicah za 0,6- do 23-krat oziroma 0,9- do 31-krat razlikovale od tiste pri kliničnem odmerku 20 mg. Ker sta kronična progresivna nefropatija in kortikomedularna

nefrokalcinoza najverjetneje za podgane specifični nefropatiji, te ugotovitve za ljudi verjetno niso relevantne.

V 18-mesečni študiji učinkovitosti za kosti pri starih ovariektomiranih opicah *cinomolgus* je bazedoksifen, ki so ga dajali opicam peroralno v odmerkih 0, 0,2, 0,5, 1, 5 ali 25 mg/kg/dan, povzročil izpostavljenosti, izražene na telesno površino (mg/m²), ki so se za 0,2- do 24-krat razlikovale od tiste pri kliničnem odmerku 20 mg. V tej študiji so ugotovili karcinome ledvičnih celic. Ti tumorji veljajo za spontane karcinome ledvičnih celic, za katere je znano, da se pojavljajo pri primatih, razen pri človeku, in ni verjetno, da bi bili relevantni za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
predgelirani škrob (koruzni)
natrijev karboksimetilškrob
natrijev lavrilsulfat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat
askorbinska kislina

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/Aclar, ki vsebujejo po 7, 28, 30, 84 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. april 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 17. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

CONBRIZA 20 mg filmsko obložene tablete
bazedoksifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje bazedoksifenijev acetat v količini, ki ustreza 20 mg bazedoksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CONBRIZA

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

CONBRIZA 20 mg filmsko obložene tablete

bazedoksifen

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CONBRIZA 20 mg filmsko obložene tablete bazedoksifen

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CONBRIZA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CONBRIZA
3. Kako jemati zdravilo CONBRIZA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CONBRIZA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CONBRIZA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CONBRIZA vsebuje učinkovino bazedoksifen in je zdravilo, ki spada v skupino nehormonskih zdravil z imenom selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM). Uporablja se za zdravljenje osteoporoze pri ženskah po doseženi menopavzi, ko jih bolj ogrožajo zlomi kosti. Deluje tako, da upočasni ali zaustavi tanjšanje kosti pri teh ženskah. To zdravilo se ne sme uporabljati za zdravljenje osteoporoze pri moških.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CONBRIZA

Ne jemljite zdravila CONBRIZA

- če ste alergični na bazedoksifen ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate ali ste kdaj imeli krvni strdek (na primer v krvnih žilah nog, pljuč ali oči).
- če ste noseči ali bi še vedno lahko zanosili. Če bi to zdravilo jemali v nosečnosti, bi lahko škodovalo vašemu nerojenemu otroku.
- če imate nepojasnjeno krvavitev iz nožnice. Tako krvavitev mora raziskati vaš zdravnik.
- če imate aktivnega raka maternice.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila CONBRIZA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- ker lahko zveča nevarnost nastanka krvnih strdkov. Ti strdki so sicer zelo redki, lahko pa povzročijo hude zdravstvene težave, invalidnost ali smrt. Pogovorite se z zdravnikom, da boste izvedeli, ali je pri vas zvečano tveganje za nastanek krvnih strdkov.
- če ste daljši čas nepokretni (se ne morete premikati), na primer vezani na invalidski voziček, dolgo časa sedite ali morate med okrevanjem po operaciji ali bolezni ostati v postelji. Na dolgih potovanjih se morate sprehajati ali si v rednih presledkih razgibavati noge in stopala.

Dolgotrajno sedenje v istem položaju lahko namreč poslabša krvni obtok in zveča nevarnost krvnih strdkov. Če se daljši čas ne morete gibati ali je pri vas predvidena operacija, je pomembno, da se pogovorite z zdravnikom o tem, kako lahko zmanjšate nevarnost nastanka krvnih strdkov.

- če še niste v menopavzi. Zdravilo CONBRIZA so raziskovali le pri ženskah, ki so dosegle menopavzo, zato ga pri ženskah pred menopavzo ne priporočamo.
- če ste kdaj prej imeli zvišano raven trigliceridov (vrsta maščob v vaši krvi).
- če imate težave z jetri ali hude težave z ledvicami.
- če med jemanjem zdravila CONBRIZA začnete krvaveti iz nožnice, se morate pogovoriti z zdravnikom.
- če imate raka dojk, ker z uporabo tega zdravila pri ženskah s to boleznijo ni dovolj izkušenj.

Zgoraj so navedeni nekateri razlogi, zakaj to zdravilo za vas mogoče ni primerno. Če katerikoli od njih velja za vas, se pogovorite z zdravnikom, preden zdravilo vzamete.

Druga zdravila in zdravilo CONBRIZA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo CONBRIZA je namenjeno samo ženskam v postmenopavzi. Nosečnice ali ženske, ki bi še vedno lahko zanosile, ga ne smejo jemati. Ne jemljite tega zdravila, če dojite, ker ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju tega zdravila zaspani, ne upravljajte vozil ali strojev.

Med jemanjem tega zdravila lahko opazite težave z vidom, kot je zamegljen vid. Če se pojavijo, ne vozite in upravljajte s stroji, dokler vam zdravnik ne pove, da je tako početje varno.

Zdravilo CONBRIZA vsebuje laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo CONBRIZA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To zdravilo morate jemati toliko časa, kot vam je naročil zdravnik. Če naj to zdravilo zdravi osteoporozo, ga morate jemati vsak dan.

- Priporočeni odmerek je ena tableta, ki jo zaužijete enkrat na dan. Če vzamete več kot eno tableto na dan učinkovitost ne bo večja, lahko pa je to povezano z dodatnimi tveganji.
- Tableto lahko zaužijete ob poljubnem dnevnem času, s hrano ali brez nje.
- To zdravilo jemljite z ustrežno količino kalcija in vitamina D. Posvetujte se z zdravnikom, ali uživate hrano z dovolj kalcija in vitamina D in ali potrebujete dodatke kalcija in vitamina D. Če jemljete dodatke kalcija in/ali vitamina D, jih lahko jemljete sočasno s tem zdravilom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CONBRIZA, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete več zdravila CONBRIZA, kot bi smeli, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CONBRIZA

Če ste pozabili vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek tega zdravila, pozabljenega izpustite in vzemite šele naslednji odmerek po razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo CONBRIZA

Pogovorite se z zdravnikom, preden se odločite, da boste prenehali jemati to zdravilo pred zaključkom predpisanega režima zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Resni neželeni učinki – Prenehajte jemati zdravilo CONBRIZA in nemudoma poiščite zdravnika

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- če imate znake krvnega strdka v nogah ali pljučih, kot so boleče otekanje in rdečina nog, nenadna bolečina v prsnem košu ali težave z dihanjem
- če imate znake krvnega strdka v očesu (mrežnični veni), kot so enostranska motnja vida ali poslabšanje vida ali zameglitev ali izguba vida na enem očesu
- če opazite katerokoli od težav, naštetih pod '**Ne jemljite zdravila CONBRIZA**'

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- če imate druge neželene učinke, ki vplivajo na oko in/ali vid (videnje isker ali bliskov svetlobe, zoženje vidnega polja in otekanje očesa ali očesne veke)

Drugi neželeni učinki

Nekatere bolnice so med jemanjem zdravila CONBRIZA opazile naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- mišični krči (vključno s krči v nogah)
- vročinski oblivi
- otekanje dlani, stopal in nog (periferni edem)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- alergijska reakcija (vključno s preobčutljivostjo in koprivnico)
- izpuščaj, srbenje
- suha usta
- zvišanje trigliceridov (vrsta maščob v vaši krvi) v krvi
- zvišanje jetrnih encimov
- zaspanost

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- palpitacije (občutek razbijanja srca)
- suhe oči, bolečine v očesu, zmanjšanje ostrine vida, okvara vida, blefarospazem (neobičajno, nehoteno mežikanje ali spazem očesnih vek)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CONBRIZA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CONBRIZA

- Učinkovina je bazedoksifen. Ena filmsko obložena tableta vsebuje bazedoksifenijev acetat v količini, ki ustreza 20 mg bazedoksifena.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, predgelirani škrob (koruzni), natrijev karboksimetilškrob, natrijev lavrilsulfat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, askorbinska kislina, hipromeloza, titanov dioksid (E171) in makrogol 400 (glejte poglavje 2 "Zdravilo CONBRIZA vsebuje laktozo in natrij").

Izgled zdravila CONBRIZA in vsebina pakiranja

Zdravilo CONBRIZA je na voljo v obliki belih do sivobelih, po obliki kapsuli podobnih filmsko obloženih tablet z napisom "WY20". Tablete so dolge približno 1,5 cm. Pakirane so v pretisnih omotih iz PVC/Aclar, na voljo pa so v pakiranjih po 7, 28, 30, 84 ali 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel.: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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