

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CONBRIZA 20 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține acetat de bazedoxifenă, echivalent cu bazedoxifenă 20 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 142,8 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, de culoare albă sau aproape albă, în formă de capsulă, marcat cu “WY20” pe una dintre fețe. Comprimatul are dimensiunea de aproximativ 1,5 cm.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

CONBRIZA este indicat pentru tratamentul osteoporozei la femei în postmenopauză, cu risc crescut de fracturi. S-a demonstrat o scădere semnificativă a incidenței fracturilor vertebrale; nu s-a stabilit eficacitatea asupra fracturilor de șold.

Când se determină oportunitatea alegerii CONBRIZA sau a altor tratamente, inclusiv estrogeni, pentru o femeie în postmenopauză, trebuie avute în vedere simptomele de menopauză, efectele asupra țesuturilor uterin și mamar, dar și riscurile și avantajele la nivelul aparatului cardiovascular (vezi pct. 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată de CONBRIZA este de un comprimat o dată pe zi, administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Nu se recomandă administrarea unor doze mai mari de 20 mg deoarece nu s-a demonstrat o creștere a eficacității iar dozele mai mari pot fi asociate cu riscuri suplimentare (vezi pct. 5.1).

Dacă aportul alimentar zilnic este inadecvat, trebuie adăugate suplimente de calciu și/sau vitamină D în regimul alimentar.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Bazedoxifena nu a fost evaluată suficient la pacienți cu insuficiență renală severă; medicamentul trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea bazedoxifenei la pacienți cu insuficiență hepatică; nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Nu există administrare relevantă a bazedoxifenei la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Evenimente de tromboembolie venoasă în prezent sau în antecedente, inclusiv tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tromboză venoasă retiniană.

CONBRIZA este indicat numai la femei în postmenopauză. Bazedoxifena nu trebuie administrată la femei aflate în perioada fertilă (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Hemoragii uterine de etiologie neprecizată.

Pacienți cu semne și simptome de carcinom endometrial; siguranța tratamentului nu a fost studiată adecvat la acest grup de pacienți.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea CONBRIZA nu este recomandată la femei cu risc crescut de evenimente tromboembolice venoase. Administrarea CONBRIZA este asociată cu un risc crescut de tromboembolism venos (TEV). În studii clinice, cea mai mare frecvență a TEV a fost observată în timpul primului an de tratament, cu un risc relativ de 2,69 comparativ cu placebo. După 3 ani riscul relativ a fost 1,63 iar după o perioadă de 5 ani de studiu riscul relativ a fost 1,50; după 7 ani riscul relativ a fost 1,51 (vezi pct. 4.8 și 5.1). În studiile clinice, factorii de risc asociați cu cazuri de TEV au inclus: vârstă înaintată, obezitate, imobilizare, intervenție chirurgicală, traumatisme majore și boli maligne. Administrarea CONBRIZA trebuie întreruptă înaintea și în timpul imobilizării prelungite (de exemplu în cazul recuperării postchirurgicale, sau al imobilizării prelungite la pat) și tratamentul trebuie reluat numai după mobilizarea completă a pacientei. În plus, femeile cărora li se administrează CONBRIZA trebuie sfătuite să se miște periodic în timpul călătoriilor prelungite.

Bazedoxifena nu a fost studiată la femeile în premenopauză. Nu s-a stabilit siguranța acestui medicament la femeile în premenopauză și utilizarea sa nu este recomandată la aceste pacienți.

Nu există dovezi privind proliferarea endometrială. Orice hemoragie uterină în timpul tratamentului cu CONBRIZA este neașteptată și trebuie investigată complet.

Administrarea bazedoxifenei nu a fost studiată la femei cu valori ale trigliceridelor peste 300 mg/dl (peste 3,4 mmol/litru). Acest medicament poate crește concentrațiile serice ale trigliceridelor; prin urmare, se impun precauții la paciențele cu hipertrigliceridemie cunoscută (vezi pct. 5.1).

Nu s-a studiat siguranța CONBRIZA la paciente cu neoplasm mamar. Nu există date disponibile privind utilizarea concomitentă cu medicamente utilizate pentru tratamentul neoplasm mamar incipient sau avansat. Prin urmare, bazedoxifena nu este recomandată pentru tratamentul sau prevenirea neoplasm mamar.

Bazedoxifena nu a fost evaluată suficient la paciente cu insuficiență renală severă; se impune utilizarea cu precauție a medicamentului la acest grup de paciente.

Pacientele cu insuficiență hepatică au prezentat o creștere [în medie] de 4,3 ori a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) comparativ cu cele din grupul de control. Utilizarea la acest grup de paciente nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Excipienți cu efect cunoscut

CONBRIZA conține lactoză. Pacientele cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat filmat adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Într-un studiu cu durata de 30 zile, bazedoxifena a crescut concentrațiile globulinelor care leagă hormonii, inclusiv ale globulinei care leagă hormonii corticosteroizi (CBG), ale globulinei care leagă hormonii sexuali (SHBG) și ale globulinei care leagă tiroxina (TBG).

Bazedoxifena este metabolizată de către enzimele uridin difosfat glucuronoziltransferază (UGT) din tractul intestinal și ficat (vezi pct. 5.2). Metabolizarea bazedoxifenei poate fi crescută de administrarea concomitentă a substanțelor cunoscute ca inductori ai UGT, cum sunt rifampicina, fenobarbitalul, carbamazepina și fenitoina, ceea ce poate determina scăderea concentrațiilor sistemice de bazedoxifenă.

Bazedoxifena este puțin sau deloc metabolizată prin intermediul citocromului P450 (CYP). Bazedoxifena nu induce și nu inhibă activitatea principalelor izoenzime CYP. Datele *in vitro* sugerează că este puțin probabil ca bazedoxifena să interacționeze cu medicamentele administrate concomitent, pe calea metabolică mediată de CYP.

Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative între bazedoxifenă și următoarele medicamente: ibuprofen, atorvastatină, azitromicină sau un antiacid cu conținut de hidroxid de aluminiu și magneziu. Pe baza caracteristicilor privind legarea bazedoxifenei de proteinele plasmatice *in vitro*, interacțiunile dintre medicamente sunt puțin probabile în cazul warfarinei, digoxinei și diazepamului.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

CONBRIZA se utilizează numai la femei în postmenopauză. Medicamentul este contraindicat la femei aflate în perioada fertilă (vezi pct. 4.3). Nu există date privind utilizarea bazedoxifenei la femeile gravide. Studiile la iepuri au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bazedoxifena se excretă în laptele matern. CONBRIZA este indicat numai la femei în postmenopauză (vezi pct. 4.3) și nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

## Fertilitatea

Studiile la șoareci au evidențiat reacții adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

CONBRIZA are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În studiile clinice s-a raportat somnolența ca reacție adversă și paciențele trebuie avertizate cu privire la efectul posibil în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

Pacienții pot avea simptome vizuale cum sunt afectare a acuității vizuale sau vedere încețoșată. Dacă apar asemenea simptome, pacienții trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor care necesită o percepție vizuală clară până când simptomatologia se remite sau până când sunt sfătuiți din punct de vedere medical că pot relua activitatea respectivă.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța CONBRIZA a fost evaluată în două studii clinice multicentrice, dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo și comparator activ, de fază III: 7492 femei în postmenopauză au putut fi evaluate în cadrul unui studiu clinic de trei ani privind tratamentul osteoporozei (1886 femei tratate cu bazedoxifenă 20 mg, 1872 femei tratate cu bazedoxifenă 40 mg; la 1849 femei s-a administrat raloxifen iar la 1885 femei placebo), și 1583 femei în postmenopauză au putut fi evaluate într-un studiu clinic de doi ani privind prevenirea osteoporozei (321 femei tratate cu bazedoxifenă 10 mg, 322 femei tratate cu bazedoxifenă 20 mg; 319 femei tratate cu bazedoxifenă 40 mg; la 311 femei s-a administrat raloxifen iar la 310 femei placebo).

Majoritatea reacțiilor adverse apărute în timpul studiilor clinice au fost de intensitate ușoară până la moderată și nu au dus la întreruperea tratamentului.

În studiile clinice randomizate, dublu-orb, cele mai frecvente reacții adverse legate de medicament au fost bufeurile și spasmele musculare (inclusiv crampe ale membrului inferior).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele privind siguranța din următorul tabel provin din studiile clinice și din raportările spontane după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt ordonate conform următoarelor frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări ale sistemului nervos		Somnolență		
Tulburări oculare			Tromboză venoasă retiniană*	Tulburări de vedere/evenimente oculare <sup>#</sup>
Tulburări cardiace				Palpitații
Tulburări vasculare	Bufeuri		Tromboză venoasă profundă*, tromboflebită superficială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară*	
Tulburări gastro-intestinale		Xerostomie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare (inclusiv crampe la nivelul membrului inferior)			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edeme periferice			
Investigații diagnostice		Concentrații plasmatice crescute ale trigliceridelor, alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei		

#### Descrierea anumitor reacții adverse

\*În studiul clinic privind tratamentul osteoporozei la 7492 subiecți care au putut fi evaluați (vârsta medie=66 ani), femeile cărora li s-a administrat bazedoxifenă au prezentat un risc crescut de tromboembolism venos (tromboză venoasă pulmonară, embolie pulmonară și tromboză venoasă retiniană). Pe parcursul perioadei de 3 ani a studiului, frecvența la 1000 femei-ani a fost de 2,86 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și de 1,76 în grupul la care s-a administrat placebo, iar pe

parcursul a 5 ani de studiu, frecvența a fost de 2,34 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și de 1,56 în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența la 1000 de femei-ani de-a lungul perioadei de studiu de 7 ani a fost de 2,06 în grupul tratat cu bazedoxifenă și de 1,36 în grupul la care s-a administrat placebo. Cea mai mare frecvență a TEV a fost observată în timpul primului an de tratament, cu un risc relativ de 2,69. După 3 ani, riscul relativ a fost 1,63 și după o perioadă de 5 ani de studiu, riscul relativ a fost 1,50. După perioada de studiu de 7 ani riscul relativ a fost de 1,51 (vezi pct. 5.1). Pot apărea și alte evenimente tromboembolice venoase.

#După punerea pe piață au existat raportări de evenimente oculare, altele decât tromboza venei retiniene. Aceste raportări includ scădere a acuității vizuale, vedre încețoșată, fotopsie, defecte de câmp vizual, afectare vizuală, xeroftalmie, edeme palpebrale, blefarospasm, dureri oculare și umflare a ochilor. Cauza acestor evenimente este necunoscută. Dacă apar simptome oculare, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot specific în cazul supradozajului și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatori ai aparatului genital, modulator selectiv al receptorilor estrogenici, codul ATC: G03XC02.

#### Mecanism de acțiune

Bazedoxifena aparține unei clase de compuși cunoscuți sub numele de modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE). Bazedoxifena acționează atât ca agonist cât și/sau ca antagonist al receptorilor estrogenici, în funcție de tipul de celule și țesuturi și de genele țintă. Bazedoxifena scade resorbția osoasă și reduce markerii biochimici ai turnoverului osos până la încadrarea în intervalul de referință pentru premenopauză. Aceste efecte asupra remodelării osoase duc la creșterea densității minerale osoase (DMO); la rândul său, aceasta contribuie la scăderea riscului de fracturi. Bazedoxifena acționează în principal ca antagonist al receptorilor estrogenici, la nivelul țesuturilor uterin și mamar.

#### Eficacitate clinică

Eficacitatea bazedoxifenei a fost stabilită în două studii clinice multicentrice, dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo și comparator activ, de fază III: un studiu clinic privind tratamentul osteoporozei, cu durata de 3 ani și un studiu clinic privind prevenirea osteoporozei, cu durata de 2 ani.

#### *Studiu clinic privind tratamentul osteoporozei*

În studiul privind tratamentul osteoporozei, la 7492 femei în postmenopauză (cu vârsta medie de 66 ani, interval de vârste între 50 și 85 ani și o durată medie de 19,5 ani de la instalarea menopauzei) s-a administrat bazedoxifenă (20 sau 40 mg zilnic), raloxifen (60 mg zilnic) sau placebo, pentru evaluarea incidenței noilor fracturi vertebrale pe o perioadă de 3 ani (studiu de bază de 3 ani). Studiul de bază de 3 ani a fost prelungit de două ori, cu două extensii dublu-orb și controlate cu placebo, cu

durata de doi ani, rezultând astfel o durată totală a tratamentului de până la 7 ani (studiu de 7 ani). Un număr total de 3146 pacienți au participat în continuare în prima perioadă de 2 ani de extensie a studiului (bazedoxifenă 20 mg: n = 1047, bazedoxifenă 40/20 mg: n = 1041, placebo: n = 1058). Doza de 40 mg bazedoxifenă a fost scăzută la 20 mg după aproximativ 4 ani. Urmărirea grupului tratat cu raloxifen a fost întreruptă în timpul primei perioade de extensie a studiului cu durată de 2 ani. Un număr total de 1732 de pacienți au participat la cea de-a doua extensie de 2 ani a studiului (bazedoxifenă 20 mg: n = 560, bazedoxifenă 40/20 mg: n = 582, placebo: n = 590). La toți subiecții s-au administrat 1200 mg calciu elemental și 400 UI de vitamină D zilnic.

Acest studiu a inclus în principal subiecți de rasă caucaziană (87,3%), care aveau fie osteoporoză fără fracturi vertebrale la momentul inițial (scorul T al DMO la nivelul măduvei lombare (ML) sau colului femural (CF) între -2,5 și -4,0), fie osteoporoză cu cel puțin o fractură vertebrală ușoară, la momentul inițial. Scorurile T la nivelul ML și CF la momentul inițial au fost de -2,4 și respectiv 1,7.

S-a observat o scădere semnificativă a incidenței fracturilor vertebrale noi după 3 ani de tratament cu bazedoxifenă 20 mg (42%), bazedoxifenă 40 mg (37%) și raloxifen 60 mg (42%), comparativ cu placebo. Scăderea incidenței fracturilor vertebrale a fost similară la grupurile de tratament cu bazedoxifenă și raloxifen. Efectul tratamentului a fost similar la femeile cu sau fără fracturi vertebrale prevalente (Tabelul 1).

Tabelul 1: Efectul bazedoxifenei asupra riscului de fracturi vertebrale după 3 ani de tratament				
	Număr de subiecți Bazedoxifenă 20 mg	Placebo	Reducerea riscului absolut	Reducerea riscului relativ (În 95%)
Număr total de subiecți	n=1724	n=1741		
Număr (%) <sup>a</sup> de subiecți cu fractură vertebrală nouă	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% <sup>b</sup> (11%, 62%)
Subiecți fără fractură la momentul inițial	n=757	n=760		
Număr (%) <sup>a</sup> de subiecți cu cel puțin o fractură vertebrală nouă	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% <sup>c</sup>
Subiecți cu cel puțin o fractură la momentul inițial	n=967	n=981		
Număr (%) <sup>a</sup> de subiecți cu cel puțin o fractură vertebrală nouă	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% <sup>d</sup> (6%, 68%)
<sup>a</sup> estimări Kaplan-Meier privind incidența				
<sup>b</sup> valoarea-p=0,015				
<sup>c</sup> valoarea-p=0,22				
<sup>d</sup> valoarea-p=0,035				

După 5 ani de tratament, incidența fracturilor vertebrale noi a rămas mai mică în grupul tratat cu 20 mg bazedoxifenă (4,49%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (6,82%), cu o reducere a riscului relativ de 36% (p = 0,014).

După 7 ani de tratament, incidența fracturilor vertebrale noi a rămas scăzută în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg (7,64%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (9,9%), cu o reducere a riscului relativ de 30% (p=0,022).

Incidența fracturilor nevertebrale asociate cu osteoporoza a fost similară la grupurile tratate cu bazedoxifenă 20 mg (5,68%), raloxifen 60 mg (5,87%) și placebo (6,26%). Într-o analiză post-hoc, s-a determinat probabilitatea apariției unei fracturi pe o durată de 10 ani ca un indice al riscului de fractură la momentul inițial. Pentru întreaga populație cuprinsă în studiu, probabilitatea apariției unei



fracturi majore osteoporotice pe o durată medie de 10 ani a fost de 11%. La subiecții tratați cu bazedoxifenă, incidența fracturilor a fost legată de riscul de fractură la momentul inițial: cu cât riscul de fractură a fost mai mare, cu atât a fost mai mare beneficiul tratamentului cu bazedoxifenă. La subiecți cu probabilități de fractură la 10 ani egale sau mai mari de 16%, bazedoxifenă a fost asociat cu o scădere semnificativă a riscului tuturor fracturilor clinice.

Într-o analiză post-hoc, riscul relativ de fracturi nevertebrale la subiecții cărora li s-a administrat bazedoxifenă a scăzut odată cu creșterea probabilității de fractură. La subiecții cu probabilitate de fractură de 20% sau mai mare ( $n = 618$ ), riscul fracturilor nevertebrale la grupul cărora li s-a administrat bazedoxifenă a scăzut cu 55% (Î 95%: 18-76) comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat placebo.

Creșterea DMO la nivelul ML comparativ cu placebo în cazul administrării bazedoxifenă 20 mg și raloxifen 60 mg a fost semnificativă la 6 luni (1,02% și respectiv 1,29%) și s-a menținut timp de 3 ani (1,32% și respectiv 2,08%). Efectul bazedoxifenei asupra DMO a fost similar la nivelul altor structuri scheletice. Creșterea DMO comparativ cu placebo s-a menținut semnificativă statistic la nivelul tuturor structurilor scheletice urmărite de-a lungul celor 5 ani de tratament cu bazedoxifenă. După 7 ani de tratament cu bazedoxifenă, creșterea DMO comparativ cu placebo a rămas semnificativă statistic la nivelul colului femural, trohanterului femural și șoldului total. Creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare de la momentul inițial până la 7 ani în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg nu a fost statistic mai mare față de grupul tratat cu placebo.

Întreruperea participării la studiu a fost necesară în cazul pierderii osoase excesive sau al apariției fracturilor vertebrale. Această întrerupere a fost semnificativă din punct de vedere statistic mai frecvent în grupul cu placebo (4,0%) decât în grupurile cu bazedoxifenă 20 mg (2,8%) sau raloxifen (2,1%).

#### *Studiu clinic de prevenire a osteoporozei*

Studiul de prevenire (1583 subiecți; vârstă medie: 58 ani, număr mediu de ani de la instalarea menopauzei: 11) a comparat efectele asupra DMO în cazul administrării bazedoxifenei (10, 20 sau 40 mg zilnic), raloxifenului (60 mg zilnic) și placebo. La toți subiecții s-au administrat suplimente zilnice de calciu; la majoritatea s-au administrat 600 mg calciu (de exemplu Caltrate™) zilnic, iar la unele femei până la 1200 mg zilnic. Acest studiu a inclus subiecți care au avut scorul T al DMO la nivelul ML sau CF de cel puțin -2,5. Scorul T median a fost cuprins între -0,6 și -1,4, în funcție de structura scheletică.

DMO a fost menținută la subiecții cărora li s-a administrat bazedoxifenă 20 mg și raloxifen 60 mg, în timp ce o scădere semnificativă a DMO s-a observat la pacientele cărora li s-a administrat placebo. Creșterea DMO la nivelul ML în comparație cu placebo, în cazul administrării de bazedoxifenă 20 mg și raloxifen 60 mg a fost semnificativă la 6 luni (1,14% și respectiv 1,26%) și s-a menținut timp de 2 ani (1,41% și respectiv 1,49%). Efectul bazedoxifenei asupra DMO a fost similar la nivelul altor structuri scheletice.

#### Siguranța clinică

##### *Evaluarea histomorfometriei osoase și turnoverului osos*

În studiul privind tratamentul osteoporozei la 7492 femei în postmenopauză (vârstă medie = 66 ani), după administrarea unui colorant marcat cu fluorocrom, s-au obținut 121 biopsii osoase din creasta iliacă, de la subiecți din grupurile cu bazedoxifenă, raloxifen și placebo (bazedoxifenă 20 mg = 28; bazedoxifenă 40 mg = 29, raloxifen 60 mg = 32; placebo = 32), după aproximativ 2 sau 3 ani de tratament. Evaluarea histologică a biopsiilor osoase de la toate grupurile de tratament a evidențiat formarea osului lamelar normal la toți subiecții tratați. La toate grupurile de tratament, în niciuna din mostrele de biopsii osoase nu s-au evidențiat semne de osteomalacie, fibroză peritrabeculară sau medulară, toxicitate celulară sau os reticulat. Evaluarea histomorfometrică a evidențiat mineralizare normală, dovedită prin prezența grosimii osteoide normale, o perioadă de latență normală a mineralizării și un ritm normal al depunerii minerale.

În studiul privind tratamentul osteoporozei, administrarea de bazedoxifenă 20 mg și raloxifen 60 mg a arătat o scădere semnificativă a markerilor serici ai resorbției osoase (telopectida-C) și ai formării osoase (osteocalcin), comparativ cu placebo, ceea ce indică o reducere a turnoverului osos. În cazul tratamentului cu bazedoxifenă s-a observat o scădere mediană de peste 25% pentru telopectida C și osteocalcin, față de momentul inițial. Reduceri similare ale frecvenței turnoverului osos au fost observate în studiul de prevenire a osteoporozei.

#### *Efecte asupra metabolismului lipidic și sistemului cardiovascular*

În studiul privind tratamentul osteoporozei după 3 ani de tratament, bazedoxifenă 20 mg și raloxifen 60 mg au arătat scăderi semnificative ale valorilor colesterolului seric total, ale LDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate scăzută) și o creștere semnificativă a HDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate crescută) în comparație cu placebo. Față de momentul inițial, modificările procentuale mediane ale concentrațiilor colesterolului total, LDL-colesterolului și HDL-colesterolului în cazul administrării bazedoxifenei 20 mg au fost de - 3,75%, -5,36% și respectiv 5,10% și au fost similare celor observate cu raloxifen 60 mg. În grupurile cu bazedoxifenă 20 mg și raloxifen 60 mg, efectul asupra trigliceridelor a fost similar celui observat cu placebo. Acest profil lipidic s-a menținut pe toată durata celor 7 ani de tratament. Efectul tratamentului asupra profilului lipidic a fost similar în studiul de prevenire a osteoporozei. Nu s-a stabilit relevanța clinică a acestor modificări.

În studiul clinic privind tratamentul osteoporozei la 7492 subiecți (vârsta medie=66 ani), femeile cărora li s-a administrat bazedoxifenă au prezentat un risc crescut de TEV (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tromboză venoasă retiniană) (vezi pct. 4.8). Cea mai mare frecvență a TEV la 1000 femei-ani de urmărire a fost observată în timpul primului an: 4,64 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și 1,73 în grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ 2,69). La 3 ani, frecvența la 1000 femei-ani a fost 2,86 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și 1,76 în grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ 1,63). La 5 ani, frecvența la 1000 femei-ani a fost 2,34 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și 1,56 în grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ 1,50). După 7 ani, frecvența la 1000 femei-ani a fost de 2,06 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și de 1,36 în grupul tratat cu placebo (risc relativ 1,51).

#### *Efecte cerebrovasculare*

În studiul de bază de 3 ani frecvența accidentelor vasculare cerebrale ischemice la 1000 de femei-ani a fost similară în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg (1,98) și grupul la care s-a administrat placebo (2,2) fiind mai mare în grupul tratat cu bazedoxifenă 40 mg (2,72). Frecvența atacurilor ischemice tranzitorii (AIT) la 1000 femei-ani a fost similară în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg (1,1) și grupul la care s-a administrat placebo (0,88) și mai mare în grupul tratat cu bazedoxifenă 40 mg (1,59).

După 5 ani de tratament frecvența accidentelor vasculare cerebrale ischemice la 1000 femei-ani a fost similară în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg (1,87) și grupul la care s-a administrat placebo (2,02). Frecvența AIT la 1000 femei-ani a fost mai mare la grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg (0,94), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (0,62).

După 7 ani de tratament, frecvența la 1000 femei-ani pentru accident vascular cerebral ischemic a fost aceeași atât pentru grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg (1,78) cât și pentru grupul tratat cu placebo

(1,78). Frecvența la 1000 femei-ani pentru AIT a fost mai mare în cadrul grupului tratat cu bazedoxifenă 20 mg (0,96) față de grupul tratat cu placebo (0,55).

#### *Efecte asupra uterului*

În studiul privind tratamentul osteoporozei, ecografia transvaginală (ETV) a arătat modificări minime ale grosimii endometriale în grupurile cărora li s-a administrat placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoxifenă 20 mg (-0,07 mm, n=129) și raloxifen 60 mg (0,16 mm, n=110), după 2 ani. La 3 ani, nu au existat cazuri de carcinom endometrial și a existat un caz (0,1%) de hiperplazie endometrială la femeile cărora li s-a administrat bazedoxifenă 20 mg. La femeile cărora li s-a administrat raloxifen 60 mg a existat 1 caz (0,1%) de carcinom endometrial, 1 caz de sarcom (0,1%) și 1 caz (0,1%) de hiperplazie endometrială. În grupul la care s-a administrat placebo au existat 3 cazuri (0,2%) de carcinom endometrial și 1 caz (0,1%) de hiperplazie endometrială. Polipi endometriali au fost diagnosticați la 10 subiecți în grupul de tratament cu bazedoxifenă 20 mg, la 17 subiecți în grupul cu raloxifen 60 mg și la 11 subiecți în grupul cu placebo, până la sfârșitul lunii 36.

După 5 ani de tratament, grosimea endometrului nu s-a modificat în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și a rămas similară cu cea din grupul la care s-a administrat placebo; nu a existat niciun caz de carcinom endometrial în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg, în comparație cu 6 cazuri în grupul la care s-a administrat placebo ( $p<0,05$ ).

După 7 ani de tratament, grosimea endometrului nu s-a modificat în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și a rămas similară cu cea din grupul la care s-a administrat placebo; nu a existat niciun caz de carcinom endometrial în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg, în comparație cu 7 cazuri în grupul la care s-a administrat placebo ( $p<0,008$ ).

În studiul privind prevenirea osteoporozei, ETV a arătat modificări minime ale grosimii endometriale față de momentul inițial, în grupurile cărora li s-a administrat placebo (-0,24 mm, n=154), bazedoxifenă 20 mg (-0,06 mm, n=158) și raloxifen 60 mg (0,01 mm, n=154), după 2 ani. Nu s-au identificat cazuri de hiperplazie sau tumori endometriale maligne la niciuna dintre femeile cărora li s-a administrat bazedoxifenă sau raloxifen.

#### *Efecte la nivelul sânelui*

În studiul privind tratamentul osteoporozei, incidența evenimentelor adverse la nivelul sânelui a fost similară în grupul cu bazedoxifenă față de grupul cu placebo, după 3 ani. Au existat 5 cazuri de neoplasm mamar la 4591 persoane-ani de urmărire, în grupul cu bazedoxifenă 20 mg (1,09 per 1000), 7 cazuri de neoplasm mamar la 4526 persoane-ani de urmărire în grupul tratat cu raloxifen 60 mg (1,55 per 1000) și 8 cazuri de neoplasm mamar la 4604 persoane-ani de urmărire în grupul cu placebo (1,74 per 1000). După 5 ani de tratament, au fost 9 cazuri de neoplasm mamar în grupul tratat cu 20 mg bazedoxifenă (1,40 la 1000 femei-ani) și 10 cazuri în grupul la care s-a administrat placebo (1,56 la 1000 femei-ani). După 7 ani de tratament, au existat 13 cazuri de neoplasm mamar în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg (1,78 la 1000 femei-ani) și 11 cazuri în grupul tratat cu placebo (1,50 la 1000 femei-ani).

În studiul de prevenire a osteoporozei, incidența evenimentelor adverse la nivelul sânelui (sensibilitate mamară, durere, neoplasm mamar, tumori mamare benigne) a fost similară în grupurile cărora li s-au administrat bazedoxifenă 20 mg și raloxifen 60 mg, comparativ cu placebo.

În studiul privind densitatea sânelui, un studiu auxiliar studiului privind tratamentul osteoporozei, 444 femei postmenopauză (vârsta medie = 59 ani) cu osteoporoză din toate cele 4 grupuri de tratament, au fost evaluate pentru modificări ale densității sânelui evaluate mamografic la 24 luni. Valorile medii ale modificărilor densității sânelui evaluate mamografic în grupul tratat cu 20 mg bazedoxifenă s-au redus semnificativ față de momentul inițial (-1,45 puncte procentuale,  $p<0,05$ ), în timp ce în grupul la care s-a administrat placebo nu au fost observate modificări (-0,15 puncte procentuale).

#### *Efecte asupra tiroidei și malignităților ovariene*

În studiul privind tratamentul osteoporozei efectuat la 7492 de femei în postmenopauză (vârsta medie de 66 ani), după 7 ani de tratament, în rândul celor 1886 de subiecți tratați cu bazedoxifenă (20 mg), au existat 5 cazuri de neoplasm tiroidian (0,69 la 1000) și în rândul celor 1885 de subiecți tratați cu placebo, a existat 1 caz de neoplasm tiroidian (0,14 la 1000). Timp de până la 5 ani, nu au existat cazuri de neoplasm tiroidian în grupul de tratament cu 40 mg.

În studiul privind tratamentul osteoporozei efectuat la 7492 de femei în postmenopauză (vârsta medie de 66 ani), după 7 ani de tratament, în rândul celor 1886 de subiecți tratați cu bazedoxifenă (20 mg), au existat 5 cazuri de neoplasm ovarian (0,69 la 1000) și în rândul celor 1885 de subiecți tratați cu placebo, au existat 0 cazuri de neoplasm ovarian. Timp de până la 5 ani, a existat un caz de neoplasm ovarian în grupul de tratament cu 40 mg.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

În tabelul 2 sunt rezumați parametrii farmacocinetici medii ai bazedoxifenei, după administrarea în condiții de ambulator a unor doze multiple la femei sănătoase, în postmenopauză naturală sau cărora li s-a efectuat ovariectomie bilaterală.

Tabelul 2. Parametrii farmacocinetici medii $\pm$ DS ai bazedoxifenei (n=23)					
	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (ore)	$t_{1/2}$ (ore)	ASC (ng•ore/ml)	Cl/F (l/oră și kg)
Doză multiplă 20 mg/zi	6,2 $\pm$ 2,2	1,7 $\pm$ 1,8	28 $\pm$ 11	82 $\pm$ 37	4,1 $\pm$ 1,7

### Absorbție

Bazedoxifena se absoarbe rapid, cu un  $t_{max}$  de aproximativ 2 ore și prezintă o creștere liniară a concentrațiilor plasmatice pentru doze unice de la 0,5 mg până la 120 mg și pentru doze zilnice multiple de la 1 mg la 80 mg. Biodisponibilitatea absolută a bazedoxifenei este de aproximativ 6%. Când s-au administrat doze unice de bazedoxifenă 20 mg împreună cu o masă bogată în lipide,  $C_{max}$  și ASC au crescut cu 28% și respectiv 22%. Un studiu suplimentar care a evaluat efectele unei mese standard cu conținut lipidic mediu, asupra farmacocineticii bazedoxifenei la starea de echilibru, a arătat o creștere de 42% și 35% a  $C_{max}$  și respectiv ASC, când bazedoxifena 20 mg a fost administrată împreună cu alimente. Deoarece aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic, bazedoxifena poate fi administrată fără legătură cu mesele.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă a unei doze de 3 mg bazedoxifenă, volumul de distribuție este de 14,7  $\pm$  3,9 l/kg. *In vitro*, bazedoxifena se leagă în proporție mare (98% - 99%) de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

Distribuția metabolică a bazedoxifenei la femei în postmenopauză a fost determinată în urma administrării orale de 20 mg bazedoxifenă radiomarcată. La femei, bazedoxifena este metabolizată intens. Calea principală de metabolizare este glucuronoconjugarea. Metabolizarea mediata de citocromul P450 este redusă sau inexistentă. Principalul metabolit circulant este bazedoxifenă 5-glucuronoconjugat. Concentrațiile glucuronoconjugatului sunt de aproximativ 10 ori mai mari decât cele ale substanței active nemodificate în plasmă.

### Eliminare

Bazedoxifena este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 30 ore. Concentrațiile la starea de echilibru sunt obținute din a doua săptămână în care medicamentul a fost

administrat o dată pe zi. Clearance-ul oral aparent al bazedoxifenei este de aproximativ 4 - 5 l/oră și kg. Calea principală de excreție a bazedoxifenei radiomarcată este prin materii fecale și mai puțin de 1% din doză se elimină prin urină.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Distribuția, metabolizarea și eliminarea unei singure doze de bazedoxifenă 20 mg au fost comparate la pacienți cu insuficiență hepatică (clasificarea Child-Pugh A (n=6), B (n=6), și C (n=6)) și la subiecți cu funcție hepatică normală (n=18). În medie, pacientele cu insuficiență hepatică au prezentat o creștere de 4,3 ori a ASC în comparație cu cele din grupul de control. Siguranța și eficacitatea tratamentului nu au fost evaluate ulterior la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Sunt disponibile date clinice limitate (n=5) la subiecți cu insuficiență renală moderată (ClCr < 50 ml/min). La acești subiecți s-a administrat o doză unică de bazedoxifenă 20 mg. Cantități neglijabile de bazedoxifenă au fost eliminate prin urină. Afectarea funcției renale a arătat o influență scăzută sau nulă asupra farmacocineticii bazedoxifenei și ajustarea dozei nu este necesară.

#### *Pacienți vârstnici*

Farmacocinetica unei doze unice de bazedoxifenă 20 mg a fost evaluată într-un studiu la 26 femei sănătoase, în postmenopauză. În medie, în comparație cu femeile cu vârsta cuprinsă între 51 și 64 ani (n=8), femeile cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani (n=8) au prezentat o creștere de 1,5 ori a ASC, și femeile cu vârsta peste 75 ani (n=8) au prezentat o creștere de 2,3 ori a ASC. Cel mai probabil, această creștere a fost atribuită modificărilor funcției hepatice legate de vârstă. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica bazedoxifenei nu a fost studiată la copii și adolescenți.

#### *Apartenență etnică*

Nu s-au observat diferențe farmacocinetice între grupuri etnice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile la iepuri, la doze toxice materne  $\geq 0,5$  mg/kg și zi (de 1,5 ori expunerea la om) s-au observat avort și o incidență crescută a anomaliilor fetale cardiace (defect septal ventricular) și ale sistemului osos (întârzierea osificării, oase deformate sau în poziții defectuoase, în principal la nivelul coloanei vertebrale și craniului). La șobolani, administrarea unor doze toxice materne de  $\geq 1$  mg/kg și zi ( $\geq 0,3$  ori expunerea la om) a provocat o scădere a numărului de feți vii și/sau reducerea greutateii fetale. Nu s-au observat anomalii ale dezvoltării fetale.

La femelele de șobolan s-au administrat doze zilnice cuprinse între 0,3 și 30 mg/kg (de 0,03 până la 8 ori expunerea la om) înainte și în timpul împerecherii cu masculi netratați. Ciclurile estrale și fertilitatea au fost afectate negativ la toate grupurile de femele tratate cu bazedoxifenă.

Efectele tratamentului cu bazedoxifenă asupra osului, uterului și glandei mamare au fost evaluate la femele ovariectomizate de șobolan (0,15 – 1,5 mg/kg și zi) și la primate non-umane [*Cynomolgus macaques*] (0,2 - 25,0 mg/kg și zi). La șobolani, tratamentul cu bazedoxifenă timp de aproximativ un an a împiedicat parțial efectele ovariectomiei asupra mai multor parametri scheletici (conținutul mineral osos, densitatea minerală osoasă și arhitectura osului). În plus, greutatea umedă uterină au fost scăzute comparativ cu animalele netratate, iar evaluarea histologică a demonstrat diferențe puține sau absente față de grupul de control netratat. La maimuțe, tratamentul cu bazedoxifenă timp de 18 luni a determinat conservarea parțială a masei osoase corticale și poroase, determinată prin

măsurătorile DMO. Conservarea parțială a masei osoase a fost obținută prin reducerea turnoverului osos crescut, indus prin ovariectomie și a fost evaluată prin markerii biochimici ai turnoverului osos și indicatorii histomorfometrici, mășurați în osul spongios și cortical. La ambele specii, un aspect important a fost faptul că administrarea basedoxifenei nu a avut efecte nocive asupra calității osului. Ca în cazul rezultatelor obținute la rozătoare, tratamentul cu basedoxifenă la primate non-umane a provocat atrofia uterului și glandei mamare, fără alte diferențieri histologice față de animalele netratate.

Studiile cu doze repetate la rozătoare cu cicluri normale și la maimuțele cynomolgus au arătat o stimulare marcată a creșterii foliculilor ovarieni în absența ovulației, care a dus la apariția unor chisturi ovariene parțial hemoragice și la concentrații de estradiol semnificativ crescute. Acest efect farmacologic al basedoxifenei poate fi de asemenea prevăzut la femei în premenopauză, dar este considerat nerelevant din punct de vedere clinic la femeile în postmenopauză.

În studiile de carcinogenitate cu durată de 6 luni, efectuate la șoareci transgenici, s-a observat o incidență crescută a tumorilor ovariene benigne de la nivelul celulelor granuloase, la femelele de șoareci cărora li s-au administrat 150 sau 500 mg/kg și zi. Expunerea sistemică (ASC) la basedoxifenă în aceste grupuri a fost de 35 și 69 ori mai mare comparativ cu femeile în postmenopauză, cărora li s-au administrat 20 mg/zi, timp de 14 zile.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani, efectuat la șobolani, s-a observat o incidență crescută a tumorilor ovariene benigne cu celule granuloase la femelele de șobolan cărora li s-au administrat concentrații de medicament de 0,03 și 0,1% în hrană. Expunerea sistemică (ASC) la basedoxifenă în aceste grupuri a fost de 2,6 și 6,6 ori mai mare comparativ cu femeile în postmenopauză cărora li s-au administrat 20 mg/zi, timp de 14 zile.

Observarea tumorilor ovariene benigne cu celule granuloase la femelele de șoareci și șobolan cărora li s-a administrat basedoxifenă reprezintă un efect de clasă al SERM, legat de farmacologia medicamentului asupra rozătoarelor tratate în cursul vieții reproductive, atunci când ovarele sunt funcționale și răspund la stimularea hormonală.

Basedoxifena nu a fost genotoxică sau mutagenă într-o serie de teste care au inclus testul *in vitro* de evaluare a mutațiilor bacteriene inverse, testul *in vitro* de evaluare a mutațiilor directe a celulelor de mamifere la nivelul locusului pentru timidin-kinază (TK±) în celulele limfomatoase L5178Y de șoarece, testul *in vitro* de evaluare a aberațiilor cromozomiale la celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) și testul *in vivo* cu micronuclei la șoarece.

La șobolanii masculi, basedoxifena a provocat nefrocalcinoză corticomedulară și un număr crescut de cazuri de nefropatie cronică progresivă (NCP) spontană. Parametrii urinari au prezentat modificări patologice. În studiile pe termen lung s-a observat prezența tumorilor renale (adenoame și carcinoame), la toate dozele testate, cel mai probabil ca o consecință a leziunilor renale cronice. În studiul de carcinogenitate cu durata de 2 ani, basedoxifena, administrată pe cale orală în dieta șobolanilor în doze de 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% sau 0,1%, a determinat, în funcție de suprafața corporală (mg/m<sup>2</sup>), expuneri de aproximativ 0,6-23 ori mai mari la masculi, respectiv de 0,9-31 ori mai mari la femele, față de doza clinică de 20 mg. Întrucât nefropatia cronică progresivă și nefrocalcinoza corticomedulară sunt cel mai probabil nefropatii specifice șobolanilor, se presupune că aceste date nu sunt relevante la om.

Într-un studiu cu durata de 18 luni privind eficacitatea la nivel osos la maimuțe cynomolgus vârstnice ovariectomizate, basedoxifena administrată pe cale orală la maimuțe în doze de 0, 0,2, 0,5, 1, 5 sau 25 mg/kg și zi a determinat expuneri, în funcție de suprafața corporală (mg/m<sup>2</sup>) de aproximativ 0,2-24 ori mai mari decât doza clinică de 20 mg. În acest studiu s-au observat carcinoame cu celule renale. Aceste tumori sunt considerate carcinoame spontane cu celule renale care apar la primate neumane, iar relevanța lor la om este improbabilă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Amidon pregelatinizat (de porumb)  
Amidonglicolat de sodiu  
Laurilsulfat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Acid ascorbic

#### Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/Aclar cu 7, 28, 30, 84 și 90 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 17 Aprilie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Aprilie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Irlanda

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****TEXTUL DE PE CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CONBRIZA 20 mg comprimate filmate  
bazedoxifenă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține acetat de bazedoxifenă echivalent cu 20 mg bazedoxifenă.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
90 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CONBRIZA

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CONBRIZA 20 mg comprimate filmate

bazedoxifenă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: informații pentru pacient**

### **CONBRIZA 20 mg comprimate filmate** bazedoxifenă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este CONBRIZA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CONBRIZA
3. Cum să luați CONBRIZA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CONBRIZA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este CONBRIZA și pentru ce se utilizează**

CONBRIZA conține substanța activă numită bazedoxifenă și este un medicament care aparține unui grup de medicamente nehoronale numite modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE). Este utilizată pentru tratamentul osteoporozei la femei care au ajuns la menopauză, când acestea prezintă un risc crescut de fracturi. Medicamentul acționează prin încetinirea sau blocarea subțierii oaselor la aceste femei. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul osteoporozei la bărbați.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați CONBRIZA**

##### **Nu luați CONBRIZA**

- dacă sunteți alergică la bazedoxifenă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau ați avut un cheag de sânge (de exemplu, în vase de sânge de la nivelul picioarelor, plămânilor sau ochilor).
- dacă sunteți gravidă sau ați putea încă rămâne gravidă. Acest medicament poate provoca vătămarea fătului dacă se administrează în timpul sarcinii.
- dacă aveți orice sângerare vaginală inexplicabilă. Aceasta trebuie investigată de către medicul dumneavoastră.
- dacă aveți cancer uterin activ.

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați CONBRIZA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- deoarece aceasta poate crește riscul formării cheagurilor de sânge. Cu toate că sunt foarte rare, aceste cheaguri de sânge pot crea probleme medicale grave, invaliditate sau moarte. Discutați

- cu medicul dumneavoastră pentru a vedea dacă prezentați un risc crescut de formare de cheaguri de sânge.
- dacă sunteți imobilizată (nu vă puteți deplasa) pentru un anumit timp, de exemplu sunteți în scaun pe roțile, în poziție șezândă pentru o perioadă prelungită de timp sau dacă trebuie să stați în pat pe parcursul recuperării după o intervenție chirurgicală sau după o boală. Dacă faceți călătorii prelungite, trebuie să vă plimbați sau să faceți exerciții cu picioarele și labele picioarelor, la intervale periodice. Aceasta deoarece poziția șezândă îndelungată poate împiedica buna circulația a sângelui și poate crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge. Dacă trebuie să rămâneți imobilizată pentru o perioadă prelungită de timp sau sunteți programată pentru o intervenție chirurgicală, este important să discutați cu medicul dumneavoastră despre modul în care puteți reduce riscul formării cheagurilor de sânge.
  - dacă sunteți în premenopauză. CONBRIZA a fost studiată numai la femei care au ajuns la menopauză și prin urmare nu este recomandat.
  - dacă ați avut valori crescute ale trigliceridelor (un tip de grăsimi în sânge) în trecut.
  - dacă aveți probleme grave de ficat sau rinichi.
  - dacă aveți orice sângerare vaginală în timp ce luați CONBRIZA, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră.
  - dacă aveți cancer de sân, deoarece există experiență insuficientă privind utilizarea acestui medicament la femeile cu această boală.

Cele de mai sus sunt câteva din motivele pentru care s-ar putea ca acest medicament să nu fie adecvat pentru dumneavoastră. Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul înainte să luați acest medicament.

### **CONBRIZA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

CONBRIZA trebuie utilizată numai la femei în postmenopauză. Nu trebuie administrată la femei gravide sau care încă mai pot avea copii. Nu luați acest medicament dacă alăptați, deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele matern.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți somnoroasă după ce ați luat acest medicament, trebuie să evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Este posibil ca atunci când luați acest medicament să remarcați probleme cu vederea dumneavoastră, ca de exemplu vedere încețoșată. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să evitați conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor până când medicul dumneavoastră vă va spune că puteți face aceste activități în siguranță.

### **CONBRIZA conține lactoză și sodiu**

Acest medicament conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați CONBRIZA**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură. Trebuie să continuați să luați acest medicament atâta timp cât vă spune medicul. Pentru tratamentul osteoporozei, acest medicament trebuie luat zilnic.

- Doza recomandată este de un comprimat zilnic, administrat pe cale orală (pe gură). Dacă luați mai mult de un comprimat pe zi nu va crește eficacitatea și pot să apară riscuri suplimentare.
- Puteți lua comprimatul în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.
- Acest medicament trebuie administrat cu o cantitate adecvată de calciu și vitamina D. Luați legătura cu medicul dumneavoastră pentru a vedea dacă aportul alimentar de calciu și vitamină D este adecvat în cazul dumneavoastră și dacă aveți nevoie de suplimente de calciu și vitamină D. Dacă luați suplimente de calciu și/sau vitamina D, acestea trebuie administrate împreună cu medicamentul.

#### **Dacă luați mai mult CONBRIZA decât trebuie**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă, în mod accidental, luați mai mult CONBRIZA decât trebuie.

#### **Dacă uitați să luați CONBRIZA**

Dacă uitați să luați un comprimat, trebuie să-l luați imediat ce vă aduceți aminte. Cu toate acestea, dacă este aproape timpul să luați următoarea doză din acest medicament, nu mai luați doza uitată și luați numai următoarea doză programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați CONBRIZA**

Dacă decideți să încetați să luați acest medicament înainte de terminarea duratei prescrise de tratament, trebuie să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea sau oprirea administrării acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacții adverse grave – opriți administrarea CONBRIZA și adresați-vă imediat unui medic.**

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Dacă aveți semne ale prezenței unui cheag de sânge la nivelul picioarelor sau al plămânilor, ca de exemplu umflare dureroasă și înroșire a picioarelor, dureri bruște în piept sau dificultate la respirație
- Dacă aveți semne ale prezenței unui cheag de sânge la nivelul ochiului (vena retiniană), cum este o tulburare a vederii pe o singură parte sau afectare vizuală sau încețoșare sau pierdere a vederii la un singur ochi
- Dacă aveți oricare dintre problemele prezentate la punctul „Nu luați CONBRIZA”

**Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Dacă există alte evenimente care vă afectează ochiul și/sau vederea (vedeți sclipiri sau raze de lumină, îngustarea câmpului vizual și umflarea ochiului sau pleoapei)

### **Alte reacții adverse**

Unii pacienți au avut următoarele reacții adverse atunci când au luat CONBRIZA:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Spasme musculare (inclusiv crampe la nivelul membrului inferior)
- Valuri de căldură (bufeuri)
- Umflarea mâinilor, labelor picioarelor și picioarelor (edem periferic)

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Reacție alergică (inclusiv hipersensibilitate și urticarie)
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime
- Uscăciunea gurii
- Creșterea concentrațiilor serice ale trigliceridelor (un tip de grăsimi în sânge)
- Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice
- Somnolență

**Cu frecvență necunoscută: (care nu poate fi estimată din datele disponibile):**

- Palpitații (conștientizarea bătăilor inimii dumneavoastră)
- Uscăciune a ochiului, dureri oculare, scădere a acuității vizuale, afectare vizuală, blefarospasm (clipit anormal, involuntar sau spasm al pleoapelor).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează CONBRIZA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține CONBRIZA**

- Substanța activă este bazedoxifena. Fiecare comprimat filmat conține acetat de bazedoxifenă echivalent cu bazedoxifenă 20 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat (de porumb), amidonglicolat de sodiu, laurilsulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, acid ascorbic, hipromeloză, dioxid de titan (E171) și macrogol 400 (vezi pct. 2 „CONBRIZA conține lactoză”).

### **Cum arată CONBRIZA și conținutul ambalajului**

CONBRIZA este furnizat sub formă de comprimat filmat de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, marcat cu “WY20”. Comprimatul filmat are dimensiunea de aproximativ 1,5 cm. Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din PVC/Aclar și sunt disponibile în ambalaje de 7, 28, 30, 84 sau 90 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricant:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

**Latvijā**  
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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21 344610

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene  
pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.