

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CONBRIZA 20 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа базедоксифен ацетат (bazedoxifene acetate), който е еквивалентен на 20 mg базедоксифен (bazedoxifene).

### Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 142,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла филмирана таблетка с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „WY20” на едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

CONBRIZA е показан за лечение на постменопаузална остеопороза при жени с повишен фрактурен риск. Доказано е значително понижение на честотата на фрактури на прешлените. Не е установена ефикасността при фрактури на бедрената шийка.

При определяне избора на CONBRIZA или други видове лечение, включително естрогени, при конкретна постменопаузална жена трябва да се имат предвид менопаузалните симптоми, ефектите върху тъканите на матката и гърдите и сърдечно-съдовите рискове и ползи (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Препоръчителната доза CONBRIZA е една таблетка веднъж дневно по всяко време на деня, със или без храна (вж. точка 5.2).

Дози по-високи от 20 mg не се препоръчват, тъй като няма доказана по-висока ефикасност и по-високите дози може да доведат до допълнителен риск (вж. точка 5.1).

Трябва да се включи добавка от калций и/или витамин D към диетата, ако дневният прием е недостатъчен.

Перорално приложение.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Базедоксифен не е оценяван достатъчно при пациенти с тежко бъбречно увреждане и затова трябва да се прилага с повишено внимание при тази група (вж. точки 4.4 и 5.2).

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на базедоксифен не са оценявани при пациенти с чернодробно увреждане. Не се препоръчва употреба при тази група (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Базедоксифен не е показан за употреба при педиатрични пациенти.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Настояща или минала анамнеза за случаи на венозна тромбоемболия, включително дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза на ретиналната вена.

CONBRIZA е предназначен за употреба само при жени след менопауза. Базедоксифен не трябва да се приема от жени в детеродна възраст (вж. точки 4.6 и 5.3).

Необяснимо маточно кръвотечение.

Пациенти с признаци или симптоми на ендометриален рак; безопасността му при тази група не е проучена достатъчно.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Не се препоръчва употребата на CONBRIZA при жени с повишен риск за венозен тромбоемболизъм. CONBRIZA се свързва с повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Най-висока честота на ВТЕ при клинични изпитвания е наблюдавана през първата година от лечението с относителен риск 2,69 в сравнение с плацебо. След 3 години относителният риск е 1,63, а след 5-годишен период на проучване относителният риск е 1,50; след 7 години относителният риск е 1,51 (вж. точки 4.8 и 5.1). Рисковите фактори, свързани със случаите на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при клиничните изпитвания, включват: напреднала възраст, затлъстяване, обездвижване, хирургична намеса, тежка травма и злокачествено образуване. Лечението трябва да се спре преди и по време на продължително обездвижване (напр. постоперативно възстановяване, продължително залежаване) и да се възобнови само след като пациентката стане изцяло амбулаторна. Освен това жените, приемащи CONBRIZA, трябва да бъдат посъветвани да се разхождат периодично по време на продължителни пътувания.

Базедоксифен не е проучван при жени преди менопауза. Безопасността му при жени преди менопауза не е установена и употребата му не се препоръчва.

Няма никакви доказателства за пролиферация на ендометриума. Всяко маточно кръвотечение по време на терапията с CONBRIZA е неочаквано и трябва да се изяснява напълно.

Базедоксифен не е проучван при жени с нива на триглицеридите > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). Той може да повиши серумните нива на триглицеридите и затова трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с известна хипертриглицеридемия (вж. точка 5.1).

Не е проучвана безопасността на CONBRIZA при пациенти с рак на гърдата. Липсват данни за едновременната употреба със средства, използвани за лечение на начален или напреднал рак на гърдата. Затова базедоксифен не се препоръчва за лечение или превенция на рак на гърдата.

Базедоксифен не е оценяван достатъчно при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Трябва да се подхожда с повишено внимание при тази група пациенти.

Пациентите с чернодробно увреждане показват 4,3 кратно повишение на площта под кривата (AUC) [средно] в сравнение с контроли. Не се препоръчва употребата при тази група (вж. точки 4.2 и 5.2).

CONBRIZA съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени нарушения на галактозна непоносимост, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В едно 30-дневно проучване базедоксифен увеличава концентрациите на хормон-свързващите глобулини, включително кортикостероид-свързващия глобулин (КСГ), глобулина, свързващ половите хормони (ГСПХ) и тироксин-свързващия глобулин (ТСГ).

Базедоксифен претърпява малка или никаква обмяна, медирана от цитохром P450 (CYP). Базедоксифен не индуцира и не инхибира действието на основните CYP изоензими. *In vitro* данни показват, че е малко вероятно базедоксифен да взаимодейства с едновременно прилаганите лекарствени продукти чрез CYP-медирана обмяна.

Няма никакви значими фармакокинетични взаимодействия между базедоксифен и следните лекарствени продукти: ибупрофен, аторвастатин, азитромицин или антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид. На базата на *in vitro* свързващите характеристики на базедоксифен с плазмени белтъци са малко вероятни лекарствени взаимодействия с варфарин, дигоксин и диазепам.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

CONBRIZA е предназначен за употреба само при жени след менопауза. Той е противопоказан при жени в детеродна възраст (вж. точка 4.3). Липсват данни за употребата на базедоксифен при бременни жени. Проучванията при зайци показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

##### Кърмене

Не е известно дали базедоксифен се екскретира в човешката кърма. Базедоксифен не е предназначен за употреба при кърмещи жени.

##### Фертилитет

Проучванията при плъхове показват нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CONBRIZA повлиява в малка степен върху способността за шофиране и работа с машини.

При клиничните изпитвания се съобщава сънливост като нежелана реакция и пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалния ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите могат да имат зрителни симптоми като нарушена зрителна острота или замъглено зрение. Ако се появят такива симптоми, пациентите трябва да избягват шофиране или работа с машини, които изискват точно визуално възприятие, докато симптомите не отшумят или не получат медицински съвет, че това е безопасно.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на CONBRIZA е оценена при две многоцентрови, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо и активно контролирани фаза 3 изпитвания: 7 492 оценени жени след менопауза при едно тригодишно проучване за лечение на остеопороза (1 886 жени получават базедоксифен 20 mg; 1 872 жени получават базедоксифен 40 mg; 1 849 жени получават ралоксифен; 1 885 жени получават плацебо) и 1 583 оценени жени след менопауза при едно 2-годишно проучване за превенция на остеопорозата (321 жени получават базедоксифен 10 mg; 322 жени получават базедоксифен 20 mg; 319 жени получават базедоксифен 40 mg; 311 жени получават ралоксифен; 310 жени получават плацебо).

Повечето от нежеланите реакции, настъпващи по време на клиничните изпитвания, са леки до умерено тежки и не водят до спиране на терапията.

Най-честата лекарство-свързана нежелана реакция при двойно-слепите, рандомизирани проучвания са горещи вълни и мускулни спазми (включително схващания на долните крайници).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); Много редки ( $< 1/10\,000$ ).

##### *Нарушения на имунната система*

Чести: Свръхчувствителност

##### *Нарушения на нервната система*

Чести: Сънливост

##### *Нарушения на очите*

Редки: Тромбоза на ретиналната вена\*

### *Съдови нарушения*

Много чести: Горещи вълни  
Нечести: Дълбока венозна тромбоза\*  
Повърхностен тромбофлебит

### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Нечести: Белодробен емболизъм\*

### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: Сухота в устата

### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести: Уртикария

### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Много чести: Мускулни спазми (включително схващания на долните крайници)

### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Чести: Периферен оток

### *Изследвания*

Чести: Повишени триглицериди в кръвта, повишена аланин аминотрансфераза; повишена аспартат аминотрансфераза

### Описание на избрани нежелани реакции

\*При проучването за лечение на остеопороза при 7 492 оценени лица (средна възраст = 66 години) лекуваните с базедоксифен жени имат повишен риск от венозен тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза на ретиналната вена). Честотата на 1 000 пациентогодини през 3-годишния период на проучването е 2,86 в групата на 20 mg базедоксифен и 1,76 при тази на плацебо, а през 5-годишния период на проучване е 2,34 при групата с базедоксифен 20 mg и 1,56 в плацебо групата. Честотата за 1 000 пациентогодини през 7-годишния период на проучване е 2,06 в групата с базедоксифен 20 mg и 1,36 в плацебо групата. Честотата на ВТЕ е най-висока през първата година с относителен риск 2,69. След 3 години относителният риск е 1,63, а след 5-годишен период на проучване относителният риск е 1,50. След 7-годишен период на проучване относителният риск е 1,51 (вж.точка 5.1). Могат да настъпят също други тромбоемболични събития.

### Постмаркетингов опит

Има постмаркетингови съобщения за зрителни събития различни от тромбоза на ретинната вена. Тези съобщения включват намалена зрителна острота, замъглено зрение, фотопсия, дефект на зрителното поле, увреждане на зрението, сухота в окото, оток на клепача, блефароспазъм, болка в окото и подуване на окото. Причината за тези събития е неизвестна. Ако настъпят зрителни симптоми, пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ.

## 4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот и в случай на предозиране лечението трябва да бъде симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни модулатори на естрогенните рецептори; АТС код: G03XC02.

#### Механизъм на действие

Базедоксифен принадлежи към клас съединения, известни като селективни модулатори на естрогенните рецептори (СМЕР). Базедоксифен действа и като агонист на естрогенните рецептори, и/или като антагонист, в зависимост от вида клетки и тъкани и от таргетните гени. Базедоксифен понижава костната резорбция и понижава стойностите на биохимичните маркери на костната обмяна до пременопаузални граници. Тези ефекти върху костното ремоделиране водят до повишение на минералната костна плътност (МКП), което от своя страна допринася за понижение на риска за фрактури. Базедоксифен действа основно като естроген-рецепторен антагонист в тъканите на матката и гърдата.

#### Клинична ефикасност

Ефикасността на базедоксифен е установена при две многоцентрови, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо и активно контролирани фаза 3 изпитвания: 3-годишно проучване за лечение на остеопороза и 2-годишно проучване за превенция на остеопороза.

При проучването за лечение на остеопороза 7 492 жени след менопауза (средна възраст 66 години; граници от 50 до 85 години и средно време след настъпване на менопаузата от 19,5 години) получават базедоксифен (20 или 40 mg дневно), ралоксифен (60 mg дневно) или плацебо за оценка на честотата на нови фрактури на прешлените за 3 години (3-годишно основно проучване). Тригодишното основно проучване е разширено два пъти с две двугодишни двойно-слепи, плацебо-контролирани разширения, което води до обща продължителност на лечението 7 години (7-годишно проучване). Общо 3 146 пациенти продължават в първото 2-годишно разширение на проучването (базедоксифен 20 mg: n=1 047, базедоксифен 40/20 mg: n=1 041, плацебо: n=1 058). Дозата базедоксифен 40 mg е понижена до 20 mg след около 4 години. Групата с ралоксифен е прекратена през първото 2-годишно разширение. Общо 1 732 пациенти продължават във второто 2-годишно разширение (базедоксифен 20 mg: n=560, базедоксифен 40/20 mg: n=582, плацебо: n=590). Всички пациенти е трябвало да получават 1 200 mg калций и 400 IU витамин D дневно.

Това проучване включва главно пациенти от бялата раса (87,3%), които имат остеопороза без изходна фрактура на прешлените (МКП Т-скор в лумбалните прешлени [ЛП] или шийката на бедрената кост [ШБК] между -2,5 и -4,0) или имат остеопороза с поне 1 лека изходна фрактура на прешлените. Средните ЛП и ШБК Т-скорове в началото са съответно -2,4 и -1,7.

Има значително понижение на честотата на нови фрактури на прешлените след 3 години лечение с базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg в сравнение с плацебо. Понижението в честотата на фрактури на прешлените е сходно между лечебните групи на базедоксифен и ралоксифен. Лечебният ефект е сходен между тези със и без преобладаващи фрактури на прешлените (Таблица 1).

Таблица 1: Ефект на базедоксифен върху риска от фрактури на прешлените след 3 години лечение

|                                                                             | Брой пациенти<br>Базедоксифен<br>20 mg | Пациенти<br>Плацебо | Понижение<br>на<br>абсолютния<br>риск | Понижение на<br>относителния<br>риск (95%<br>ДИ) |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Общ брой пациенти                                                           | n=1 724                                | n=1 741             |                                       |                                                  |
| Брой (%) <sup>a</sup> пациенти с нова<br>фрактура на прешлените             | 35 (2,34%)                             | 59 (4,07%)          | 1,73%                                 | 42% <sup>b</sup><br>(11%, 62%)                   |
| Пациенти без изходна<br>фрактура                                            | n=757                                  | n=760               |                                       |                                                  |
| Брой (%) <sup>a</sup> пациенти с $\geq 1$<br>нова фрактура на<br>прешлените | 13 (1,98%)                             | 20 (3,13%)          | 1,15%                                 | 35% <sup>c</sup>                                 |
| Пациенти с $\geq 1$ изходна<br>фрактура                                     | n=967                                  | n=981               |                                       |                                                  |
| Брой (%) <sup>a</sup> пациенти с $\geq 1$<br>нова фрактура на<br>прешлените | 22 (2,63%)                             | 39 (4,80%)          | 2,17%                                 | 45% <sup>d</sup><br>(6%, 68%)                    |

<sup>a</sup> изчислени честоти по Kaplan-Meier

<sup>b</sup> p-стойност=0,015

<sup>c</sup> p-стойност =0,22

<sup>d</sup> p-стойност =0,035

След 5-годишно лечение, честотата на нови фрактури на прешлените остава по-ниска в групата с базедоксифен 20 mg (4,49%) в сравнение с плацебо (6,82%) с понижаване на относителния риск с 36% (p=0,014).

След 7-годишно лечение, честотата на нови фрактури на прешлените остава по-ниска в групата с базедоксифен 20 mg (7,64%) в сравнение с плацебо (9,90%) с понижаване на относителния риск с 30% (p=0,022).

Честотата на невертебралните свързани с остеопороза фрактури е сходна между групите на базедоксифен 20 mg (5,68%), ралоксифен 60 mg (5,87%) и плацебо (6,26%). При post-hoc анализа се определя вероятността за фрактура на 10-та година като индекс за изходен риск за фрактури. Средната вероятност за фрактура на 10-та година за голяма остеопоротична фрактура за цялата група по проучването е 11%. При пациентите, лекувани с базедоксифен, честотата на фрактурите е свързана с изходния риск за фрактури: колкото по-висок е рискът за фрактури, толкова по-голяма е ползата от лечението с базедоксифен. При пациентите с 16% или повече риск за фрактура на 10-та година базедоксифен е свързан със значително понижение на риска за всякакви клинични фрактури.

При post-hoc анализа относителният риск за невертебрални фрактури при пациентите, лекувани с базедоксифен, се понижава с нарастване на вероятността за фрактури. При пациентите с вероятност за фрактури от 20% или повече (n = 618) рискът за невертебрални фрактури при пациентите, лекувани с базедоксифен, се понижава с 55% (95% ДИ: 18-76) в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти.

Повишението на ЛП МКП в сравнение с плацебо при базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg е значително на 6-ия месец (съответно 1,02% и 1,29%) и се поддържа за 3 години (съответно 1,32% и 2,08%). Ефектът на базедоксифен върху МКП на други части от скелета е сходен. Повишението на МКП в сравнение с плацебо остава статистически значимо за всички части от скелета през тези 5 години лечение с базедоксифен. След 7 години лечение с базедоксифен повишението на МКП в сравнение с плацебо остава статистически значимо за шийката на

фемура, трохантера и тазобедрената става. Повишението спрямо изходната МКП за лумбалните прешлени за 7 години при групата на базедоксифен 20 mg не е статистически по-голямо отколкото в групата на плацебо.

Изисква се спиране от проучването, когато настъпи ексцесивна загуба на костно вещество или случайни фрактури на прешлени. Това спиране е статистически значимо по-често при групата на плацебо (4,0%) отколкото групите на базедоксифен 20 mg (2,8%) или ралоксифен 60 mg (2,1%).

Проучването върху превенцията (1 583 пациенти; средна възраст 58 години; среден брой години след настъпване на менопаузата – 11) сравнява ефектите върху МКП на базедоксифен (10, 20 или 40 mg дневно), ралоксифен (60 mg дневно) и плацебо. Всички пациенти получават добавка от калций ежедневно, като повечето получават 600 mg калций (напр. Caltrate™) дневно, докато някои получават до 1 200 mg дневно. Това проучване включва пациенти, които са имали ЛП или ШБК МКП Т-скор не по-нисък от -2,5. Медианата на Т-скора варира от -0,6 до -1,4 в зависимост от частта от скелета.

МКП е запазена при пациентите, лекувани с базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg, докато при пациентите, получаващи плацебо, се наблюдава значителна загуба на МКП. Повишението на ШП МКП при базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg в сравнение с плацебо е значимо на 6-ия месец (съответно 1,14% и 1,26%) и се поддържа за 2 години (съответно 1,41% и 1,49%). Ефектът на базедоксифен върху МКП на други части от скелета е сходен.

#### Клинична безопасност

##### *Оценка на костната хистоморфометрия и костната обмяна*

При проучването за лечение на остеопороза при 7 492 жени в постменопауза (средна възраст = 66 години) са взети 121 костни биопсии от илиачния гребен след приложение на флуорохромен маркер при пациенти от групите на базедоксифен, ралоксифен и плацебо (базедоксифен 20 mg = 28; базедоксифен 40 mg = 29, ралоксифен 60 mg = 32, плацебо = 32) след приблизително 2 или 3 години лечение. Хистологичната оценка на костните биопсии от всички лечебни групи показва образуване на нормална ламеларна кост при всички лекувани пациенти. Липсват доказателства за остеомаляция, перитрабекулна или костномозъчна фиброза, клетъчна токсичност или калус във всички костни биопсии при всички лечебни групи. Хистоморфометричната оценка показва нормална минерализация поради наличието на нормална остеоидна дебелина, нормални лаг време на минерализация и скорост на минерално отлагане.

При проучването за лечение на остеопороза лечението с базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg води до значимо понижаване на серумните маркери за костна резорбция (С-телопептид) и костообразуване (остеокалцин) в сравнение с плацебо, което показва понижаване на костната обмяна. При терапията с базедоксифен се наблюдават медиани на понижаването спрямо изходното ниво от повече от 25% за С-телопептида и остеокалцин. Сходни понижавания на скоростта на костната обмяна се наблюдават и при проучването за превенция на остеопорозата.

##### *Ефекти върху липидната обмяна и сърдечно-съдовата система*

При проучването за лечение на остеопороза след 3 години лечение базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg показват значими понижавания на общия серумен холестерол, холестерола, свързан с липопротеините с ниска плътност (LDL), и значимо повишение на холестерола, свързан с липопротеините с висока плътност (HDL), в сравнение с плацебо. Медианата на процентната промяна спрямо изходното ниво на общия холестерол, LDL холестерола и HDL холестерола с базедоксифен 20 mg е съответно -3,75%, -5,36% и 5,10% и е сходна с наблюдаваната при ралоксифен 60 mg. Ефектът върху триглицеридите в групите на базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg е сходен с плацебо. Този липиден профил се поддържа през седемте години на лечение. Лечебният ефект върху липидите е сходен при проучването за превенция на остеопорозата. Клиничното значение на тези промени не е установено.

При изпитването за лечение на остеопороза при 7 492 пациенти (средна възраст = 66 години) лекуваните с базедоксифен жени имат повишен риск от ВТЕ (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза на ретиналната вена)(вж.точка 4.8). Най-високата честота на ВТЕ за 1 000 пациентогодини проследяване е наблюдавана през първата година: 4,64 за групата с базедоксифен 20 mg и 1,73 за плацебо групата (относителен риск 2,69). Честотата за 1 000 пациентогодини на третата година е 2,86 за групата с базедоксифен 20 mg и 1,76 за плацебо групата (относителен риск 1,63). Честотата за 1 000 пациентогодини на петата година е 2,34 за групата с базедоксифен 20 mg и 1,56 за плацебо групата (относителен риск 1,50). След 7 години честотата за 1 000 пациентогодини е 2,06 за групата с базедоксифен 20 mg и 1,36 за плацебо групата (относителен риск 1,51).

#### *Мозъчно-съдови ефекти*

При 3-годишното основно проучване честотата за 1 000 пациентогодини на исхемични инсулти е подобна между групите с базедоксифен 20 mg (1,98) и плацебо (2,2) и по-висока при групата с 40 mg базедоксифен (2,72). Честотата за 1 000 пациентогодини на транзиторни исхемични атаки (ТИА) е подобна между групите с базедоксифен 20 mg (1,1) и плацебо (0,88) и по-висока при групата с 40 mg базедоксифен (1,59).

След 5-годишно лечение честотата за 1 000 пациентогодини на исхемични инсулти е подобна между групите с 20 mg базедоксифен (1,87) и плацебо (2,02). Честотата за 1 000 пациентогодини на транзиторни исхемични атаки (ТИА) е по-висока при групата с базедоксифен 20 mg (0,94) в сравнение с плацебо (0,62).

След 7-годишно лечение честотата за 1 000 пациентогодини на исхемични инсулти е еднаква между групите с 20 mg базедоксифен (1,78) и плацебо (1,78). Честотата за 1 000 пациентогодини на транзиторни исхемични атаки (ТИА) е по-висока при групата с базедоксифен 20 mg (0,96) в сравнение с плацебо (0,55).

#### *Ефекти върху матката*

При проучването за лечение на остеопороза трансвагиналната ехография (ТВЕ) показва минимални промени в дебелината на ендометриума при групите, лекувани с плацебо (-0,08 mm, n=131), базедоксифен 20 mg (-0,07 mm, n=129) и ралоксифен 60 mg (0,16 mm, n=110), след 2 години. На третата година няма случаи на ендометриален рак и има 1 случай (0,1%) на ендометриална хиперплазия при лицата, лекувани с базедоксифен 20 mg. Има 1 случай (0,1%) на ендометриален рак, 1 случай на сарком (0,1%) и 1 случай (0,1%) на хиперплазия на ендометриума при пациентите, лекувани с ралоксифен 60 mg. Има 3 случая (0,2%) на ендометриален рак и 1 случай (0,1%) на хиперплазия на ендометриума в групата на плацебо. Полипи на ендометриума се диагностицират при 10 пациенти в лечебните групи на базедоксифен 20 mg, 17 пациенти на ралоксифен 60 mg и 11 пациенти на плацебо за 36 месеца.

След 5-годишно лечение дебелината на ендометриума при групата с базедоксифен 20 mg не се променя и остава подобна на тази при плацебо групата. Няма случаи на карцином на ендометриума при групата с базедоксифен 20 mg в сравнение с 6 случая в плацебо групата ( $p<0,05$ ).

След 7-годишно лечение дебелината на ендометриума при групата с базедоксифен 20 mg не се променя и остава подобна на тази при плацебо групата. Няма случаи на карцином на ендометриума при групата с базедоксифен 20 mg в сравнение със 7 случая в плацебо групата ( $p<0,008$ ).

При проучването за превенция на остеопорозата ТВЕ показва минимални промени спрямо изходното ниво в дебелината на ендометриума в групите, лекувани с плацебо (-0,24 mm, n=154), базедоксифен 20 mg (-0,06 mm, n=158) и ралоксифен 60 mg (0,01 mm, n=154) след 2 години. Не се откриват случаи на хиперплазия или рак на ендометриума при пациентите, лекувани с базедоксифен или ралоксифен.

### *Ефекти върху гърдите*

При проучването за лечение на остеопороза честотата на свързаните с гърдите нежелани реакции в групата на базедоксифен е сходна с плацебо на третата година. Има 5 случая на рак на гърдата на 4 591 човекогодини проследяване в групата на базедоксифен 20 mg (1,09 на 1 000), 7 случая на рак на гърдата на 4 526 човекогодини проследяване в групата на ралоксифен 60 mg (1,55 на 1 000) и 8 случая на рак на гърдата на 4 604 човекогодини проследяване в групата на плацебо (1,74 на 1 000). След 5-годишно лечение са регистрирани 9 случая на рак на гърдата при групата с базедоксифен 20 mg (1,40 за 1 000 пациентогодини) и 10 случая в плацебо групата (1,56 за 1 000 пациентогодини). След 7-годишно лечение са регистрирани 13 случая на рак на гърдата при групата с базедоксифен 20 mg (1,78 за 1 000 пациентогодини) и 11 случая в плацебо групата (1,50 за 1 000 пациентогодини).

При проучването за превенция на остеопорозата честотата на свързаните с гърдата нежелани реакции (чувствителност на гърдите, болка, рак на гърдата, доброкачествена неоплазия на гърдата) в групите на базедоксифен 20 mg и ралоксифен 60 mg е сходна с плацебо.

При проучване плътността на гърдата, спомагателно проучване към проучването за лечение на остеопороза, 444 жени след менопауза (средна възраст = 59 години) с остеопороза, от всички 4 групи с лечение, са били прегледани за мамографски промени в плътността на гърдите за 24 месеца. Средните промени в мамографската плътност на гърдата в групата с базедоксифен 20 mg са били понижени в сравнение с изходните (-1,45 процентни пункта,  $p < 0,05$ ), докато в плацебо групата не са наблюдавани промени (-0,15 процентни пункта).

### *Ефекти върху злокачествени заболявания на щитовидната жлеза и яйчниците*

В проучването за лечение на остеопороза при 7 492 жени в постменопауза (средна възраст 66 години), сред 1 886 участници лекувани с базедоксифен (20 mg) е имало 5 случая на рак на щитовидната жлеза (0,69 на 1 000), а сред 1 885 участници приемащи плацебо е имало 1 случай на рак на щитовидната жлеза (0,14 на 1 000) след 7 години лечение. Не е имало случаи на рак на щитовидната жлеза при групата на лечение с 40 mg до 5 години.

В проучването за лечение на остеопороза при 7 492 жени в постменопауза (средна възраст 66 години), сред 1 886 участници лекувани с базедоксифен (20 mg) е имало 5 случая на рак на яйчниците (0,69 на 1 000), а сред 1 885 участници приемащи плацебо е имало 0 случая на рак на яйчниците след 7 години лечение. Имало е един случай на рак на яйчниците при групата на лечение с 40 mg до 5 години.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Средните фармакокинетични параметри на базедоксифен след многократни дози при здрави жени в постменопауза, които са от амбулаторни практики и при които менопаузата е настъпила или естествено, или са претърпели двустранна оофоректомия, са обобщени в Таблица 2.

| Таблица 2. Средни $\pm$ СО фармакокинетични параметри на базедоксифен (n=23) |                       |                      |                     |                    |                    |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                              | $C_{\max}$<br>(ng/ml) | $t_{\max}$<br>(часа) | $t_{1/2}$<br>(часа) | AUC<br>(ng•час/ml) | Cl/F<br>(l/час/kg) |
| <i>Многократна доза</i>                                                      |                       |                      |                     |                    |                    |
| 20 mg/ден                                                                    | 6,2 $\pm$ 2,2         | 1,7 $\pm$ 1,8        | 28 $\pm$ 11         | 82 $\pm$ 37        | 4,1 $\pm$ 1,7      |

### Абсорбция

Базедоксифен се абсорбира бързо с  $t_{\max}$  от приблизително 2 часа и показва линейно повишение на плазмените концентрации за еднократните дози от 0,5 mg до 120 mg и многократните ежедневни дози от 1 mg до 80 mg. Абсолютната бионаличност на базедоксифен е приблизително 6%.

Когато единичните дози от 20 mg базедоксифен се прилагат с храни с високо съдържание на мазнини,  $C_{\max}$  и AUC се повишават със съответно 28% и 22%. Едно допълнително проучване,

оценяващо ефектите на стандартизирано меню с умерено съдържание на мазнини върху фармакокинетиката на базедоксифен в равновесно състояние, показва 42% и 35% повишение в съответно  $C_{max}$  и AUC, когато 20 mg базедоксифен се прилагат с храната. Тъй като тези промени не се приемат за клинично значими, базедоксифен може да се прилага независимо от храненето.

### Разпределение

След интравенозното приложение на доза от 3 mg базедоксифен обемът на разпределение е  $14,7 \pm 3,9$  l/kg. Базедоксифен е свързан в голяма степен (98% - 99%) с плазмените протеини *in vitro*.

### Биотрансформация

Метаболитното разграждане на базедоксифен при жени след менопауза е определено след перорално приложение на 20 mg радиоизотопно маркиран базедоксифен. Базедоксифен се метаболизира в голяма степен при жените. Глюкуронидирането е основният метаболитен път. Има малко или няма никакви данни за метиран от цитохром P450 метаболизъм. Базедоксифен-5-глюкуронид е основният метаболит в циркулацията. Концентрациите на този глюкуронид са приблизително 10 пъти по-високи от тези на непромененото активно вещество в плазмата.

### Елиминиране

Базедоксифен се елиминира с полуживот от приблизително 30 часа. Равновесните концентрации се достигат към втората седмица на еднократно дневно приложение. Привидният перорален клирънс на базедоксифен е приблизително 4 до 5 l/час/kg. Главният път на екскреция на радиоактивно маркирания базедоксифен е с фецеса, а по-малко от 1% от дозата се елиминира в урината.

### Специални популации

#### *Чернодробна недостатъчност*

Разпределението на единична доза от 20 mg базедоксифен е сравнено при пациенти с чернодробно увреждане [Child-Pugh клас A (n=6), B (n=6) и C (n=6)] и пациенти с нормална чернодробна функция (n=18). Пациентите с чернодробно увреждане показват средно 4,3-кратно повишение на AUC в сравнение с контроли. Безопасността и ефикасността не са оценявани допълнително при пациенти с чернодробна недостатъчност. Не се препоръчва употребата при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Бъбречна недостатъчност*

Има ограничени клинични данни (n=5) при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане ( $CrCl < 50$  ml/min). При тези пациенти е прилагана единична доза от 20 mg базедоксифен. Пренебрежими количества базедоксифен се елиминират в урината. Увредената бъбречна функция показва малко или никакво влияние върху фармакокинетиката на базедоксифен и не се налага никаква корекция на дозата.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетиката на единичната доза от 20 mg базедоксифен е оценена при 26 здрави жени след менопауза. В сравнение с жените на възраст от 51 до 64 години (n=8) жените на възраст от 65 до 74 години (n=8) показват средно 1,5-кратно повишение на AUC, а жените >75-годишна възраст (n=8) показват 2,3-кратно повишение на AUC. Това повишение вероятно не се дължи на възрастови промени в чернодробната функция. Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта.

#### *Педиатрични пациенти*

Фармакокинетиката на базедоксифен не е проучвана при педиатрична популация.

#### *Расова принадлежност*

Не се наблюдават фармакокинетични различия между етническите групи.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучванията върху зайци са наблюдавани аборти и повишена честота на аномалии на сърцето (камерен септален дефект) и на скелетната система (забавяне на осификацията, нарушаване на формата или на поддръждането на костите, основно на гръбначния стълб и на черепа) на фетусите при токсични за майката дози от  $\geq 0,5$  mg/kg/ден (1,5 пъти повече от експозицията при хора). Лечението на плъхове при токсични за майката дози от  $\geq 1$  mg/kg/ден ( $\geq 0,3$  пъти повече от експозицията при хора) води до намален брой живи фетуси и/или понижение на телесното тегло на фетусите. Не се наблюдават никакви аномалии във феталното развитие.

На женски плъхове са давани дневни дози от 0,3 до 30 mg/kg (0,03 до 8 пъти повече от експозицията при хора) преди и по време на чифтосване с нелекувани мъжки животни. Естрогенните цикли и фертилитетът се повлияват неблагоприятно при всички групи женски, получавали базедоксифен.

Ефектите на лечението с базедоксифен върху костите, матката и млечната жлеза са оценени при овариектомирани плъхове (0,15 до 1,5 mg/kg/ден) и нечовекоподобни примати [*Synomolgus macaques*] (0,2 до 25,0 mg/kg/ден). При плъхове лечението с базедоксифен за приблизително една година частично предотвратява ефектите на овариектомията върху множество скелетни параметри (минерално съдържание на костта, минерална костна плътност и архитектура). Освен това мокрото тегло на матките е понижено в сравнение с нелекуваните животни и хистологичната оценка показва малка или не показва никаква разлика от нелекуваните контроли. При маймуни лечението с базедоксифен за 18 месеца води до частично запазване на кортикалната и спонгиозната костна маса според определянето на МКП. Частичното запазване на костната маса се постига чрез понижения на индуцираните от овариектомията повишения на костната обмяна, оценено по биохимичните маркери за костна обмяна и хистоморфометричните индекси, измерени в спонгиозната и кортикалната кост. Важно е, че и при двата вида приложението на базедоксифен няма никакви влошаващи ефекти върху качеството на костта. Подобно на резултатите при гризачи лечението с базедоксифен при нечовекоподобни примати води до атрофия на матката и млечната жлеза без други хистологични различия с нелекуваните животни.

Проучванията с повторни дози при гризачи и маймуни *Synomolgus* с нормален цикъл показват изразена стимулация на растежа на яйчникови фоликули без овулация, което води до частично хеморагични овариални кисти и значително повишени естрадиолови нива. Този фармакологичен ефект на базедоксифен може да се очаква също при жени преди менопауза, но се приема, че няма клинично значение при жени след менопауза.

При 6-месечните проучвания за канцерогенност при трансгенни мишки има повишена честота на доброкачествени овариални гранулозноклетъчни тумори при женски мишки, получавали 150

или 500 mg/kg/ден. Системната експозиция (AUC) на базедоксифен при тези групи е 35 и 69 пъти по-висока от тази при жени след менопауза, получавали 20 mg/ден за 14 дни.

При едно 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове се наблюдава повишена честота на доброкачествени овариални гранулозноклетъчни тумори при женски плъхове при концентрации в храната от 0,03 и 0,1%. Системната експозиция (AUC) на базедоксифен при тези групи е 2,6 и 6,6 пъти по-висока от наблюдаваната при жени след менопауза, получавали 20 mg/ден за 14 дни.

Наличието на доброкачествени овариални гранулозноклетъчни тумори при женски мишки и плъхове, получавали базедоксифен, е групов ефект на СМЕР, свързан с фармакологията му при гризачи, които са лекувани в репродуктивната им възраст, когато яйчниците им са функционални и се повлияват от хормонална стимулация.

Базедоксифен не е генотоксичен или мутагенен при набор от тестове, включително *in vitro* бактериален тест за обратни мутации, *in vitro* тест в клетки от бозайници за насрещни мутации в локуса за тимидин киназа (TK±) в L5178Y миши лимфомни клетки, *in vitro* тест за хромозомни аберации в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) и *in vivo* тест за миши микронуклеуси.

Базедоксифен причинява кортикостероидна нефрокалциноза и увеличава спонтанната хронична прогресивна нефропатия (ХПН) при мъжки плъхове. Параметрите на урината са патологично изменени. В продължителни проучвания се наблюдават ренални тумори (аденоми и карциноми) при всички изпитвани дози, най-вероятно като следствие от това хронично бъбречно увреждане. В 2-годишното проучване за карциногенност базедоксифен, прилаган перорално в хранителния режим на плъхове в дози от 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% или 0,1%, води до експозиции, базирани на повърхностен участък (mg/m<sup>2</sup>) от приблизително 0,6 до 23 пъти и 0,9 до 31 пъти клиничната доза от 20 mg, съответно при мъжки и женски животни. Тъй като хроничната прогресивна нефропатия и кортикостероидната нефрокалциноза са най-вероятно специфични за плъхове нефропатии, се предполага, че тези находки не са значими при хората.

В едно 18-месечно проучване за ефикасност по отношение на костите при възрастни овариетомирани маймуни  *cynomolgus* базедоксифен, прилаган перорално на маймуните в дози от 0, 0,2, 0,5, 1, 5 или 25 mg/kg/ден, води до експозиции, базирани на повърхностен участък (mg/m<sup>2</sup>) от приблизително 0,2 до 24 пъти клиничната доза от 20 mg. В това проучване се наблюдават бъбречноклетъчни карциноми. Тези тумори се смятат за спонтанни бъбречноклетъчни карциноми, за които е известно, че възникват в нечовекоподобни примати, и няма вероятност да са значими при хората.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Прежелатинизирано нишесте (царевично)  
Натриев нишестен гликолат  
Натриев лаурилсулфат  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат  
Аскорбинова киселина

#### Филмово покритие:

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/Aclar блистери от 7, 28, 30, 84 и 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Великобритания

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешаване: 17 април 2009

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО  
ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Република Ирландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).

Съгласно Указание на CHMP относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПБД

Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва половингодишен цикъл, ако CHMP не одобри друго.

- **УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CONBRIZA 20 mg филмирани таблетки  
Базедоксифен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа базедоксифен ацетат, който е еквивалентен на 20 mg базедоксифен.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

CONBRIZA

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ</b><br><b>БЛИСТЕР</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

CONBRIZA 20 mg филмирани таблетки

Базедоксифен

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Pfizer Ltd

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Парт. №

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

## **Б. ЛИСТОВКА**

## **Листовка: информация за пациента**

### **CONBRIZA 20 mg филмирани таблетки** Базедоксифен (Bazedoxifene)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява CONBRIZA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CONBRIZA
3. Как да приемате CONBRIZA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CONBRIZA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява CONBRIZA и за какво се използва**

CONBRIZA съдържа активното вещество базедоксифен и е лекарство, което принадлежи към група нехормонални лекарства, наречени селективни модулатори на естрогенните рецептори (СМЕР). То се използва за лечение на остеопорозата при жени, след като те са достигнали менопаузата, когато са с повишен риск за фрактури. То действа, като забавя или спира изтъняването на костите при тези жени.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемате CONBRIZA**

##### **Не приемайте CONBRIZA**

- ако сте алергични към базедоксифен или към някоя от останалите съставки в това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате или сте имали кръвен съсирек (например в кръвоносните съдове на краката, белите дробове или очите).
- ако сте бременна или все още можете да забременеете. Това лекарство може да навреди на Вашето неродено дете, ако се приема по време на бременност.
- ако имате някакво необяснимо вагинално кръвотечение. То трябва да се изследва от Вашия лекар.
- ако имате активен рак на матката.

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете CONBRIZA.

- тъй като може да повиши риска от образуване на съсиреци в кръвта. Макар и много рядко те могат да причинят сериозни медицински проблеми, инвалидизиране или смърт.

Говорете с Вашия лекар, за да разберете дали имате повишен риск за образуване на такива съсиреци.

- ако сте обездвижени (не можете да се движите) за известно време, например ако сте приковани на инвалидна количка, стоите в седнало положение за продължителен период от време или трябва да лежите, докато се възстановявате от операция или болест. Ако имате продължително пътуване, трябва да се разхождате или да раздвижвате краката и ходилата си на редовни интервали. Това е така, защото стоенето в едно и също положение дълго време може да възпрепятства доброто кръвообращение и може да повиши риска Ви за образуване на съсиреци в кръвта. Ако трябва да останете обездвижени за продължителен период от време или имате насрочена хирургична намеса, е важно да говорите с Вашия лекар за начините, по които можете да намалите риска от образуване на съсиреци в кръвта.
- ако сте преди менопаузата. CONBRIZA е проучван само при жени, които са в менопауза, и следователно не се препоръчва.
- ако имате или сте имали повишени нива на триглицериди (вид мазнини, които се откриват в кръвта Ви) в миналото.
- ако имате чернодробни проблеми или тежки бъбречни проблеми.
- ако имате някакво вагинално кръвотечение, докато приемате CONBRIZA, трябва да говорите с Вашия лекар.
- ако страдате от рак на гърдата, тъй като опитът с употребата на това лекарство при жени с това заболяване е недостатъчен.

По-горе са изброени някои причини, поради които този продукт може да не е подходящ за Вас. Ако някоя от тях се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

### **Други лекарства и CONBRIZA**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

CONBRIZA е предназначен за употреба при жени след менопауза. Той не трябва да се приема от жени, които са бременни или все още могат да раждат. Не приемайте CONBRIZA, ако кърмите, защото не е известно дали се отделя в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако се почувствате сънливи след прием на CONBRIZA, трябва да избягвате да шофирате и да работите с машини.

Може да забележите проблеми с Вашето зрение, като замъглено зрение, докато приемате това лекарство. Ако това се случи, трябва да избягвате да шофирате или да работите с машини, докато Вашият лекар не Ви каже, че е безопасно да го правите.

### **CONBRIZA съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемате този лекарствен продукт.

### **3. Как да приемате CONBRIZA**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Трябва да продължите да приемате това лекарство, докато Вашият лекар Ви каже. За да лекува остеопорозата, CONBRIZA трябва да се приема ежедневно.

- Препоръчителната доза е една таблетка дневно през устата. Приемът на повече от една таблетка дневно не засилва ефекта и може да предизвика допълнителни рискове.
- Можете да приемате таблетката по всяко време на деня със или без храна.
- CONBRIZA трябва да се приема с достатъчно количество калций и витамин D. Консултирайте се с Вашия лекар, за да проверите дали приемът на калций и витамин D с храната Ви е достатъчен и дали се нуждаете от добавка на калций и витамин D. Ако приемате добавка на калций и/или витамин D, тя може да се приема едновременно с това лекарство.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза CONBRIZA**

Уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да приемете CONBRIZA**

Ако сте пропуснали да приемете таблетката, приемете я веднага, щом си спомните. Ако обаче почти е настъпило времето да приемете Вашата следваща доза от CONBRIZA, прескочете дозата, която сте пропуснали, и вземете само Вашата следваща доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

#### **Ако сте спрели приема на CONBRIZA**

Ако решите да спрете да приемате това лекарство преди да приключи предписания Ви курс на лечение, първо трябва да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата или спирането на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Сериозни нежелани реакции – Спрете приема на CONBRIZA и незабавно отидете на лекар**

- Нечести: Ако имате признаци на съсирек, като болезнено подуване или зачервяване на краката, внезапна болка в гърдите или затруднено дишане;
- Редки: Едностранно нарушение на зрението, включително замъгляване или загуба на зрение
- Ако се появи някой от проблемите, изброени в „**Не приемайте CONBRIZA**”

## **Други нежелани реакции**

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат CONBRIZA:

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Мускулни спазми (включително схващане на краката)
- Горещи вълни

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Алергична реакция (включително свръхчувствителност и уртикария)
- Сухота в устата
- Повишение на триглицеридите в кръвта (мазнини, които се откриват в кръвта Ви)
- Повишение на чернодробните ензими
- Подуване на ръцете, ходилата и краката (периферен оток)
- Сънливост

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Кръвен съсирек в крака
- Кръвен съсирек в белите дробове

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвен съсирек в окото (ретиналната вена)

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **5. Как да съхранявате CONBRIZA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа CONBRIZA**

- Активното вещество е базедоксифен. Всяка филмирана таблетка съдържа базедоксифен ацетат, който е еквивалентен на 20 mg базедоксифен.

- Останалите съставки са: лактоза монохидрат (вж. точка 2 „CONBRIZA съдържа лактоза”), микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте (царевично), натриев нишестен гликолат, натриев лаурилсулфат, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, аскорбинова киселина, хипромелоза, титанов диоксид (E171) и макрогол 400.

### **Как изглежда CONBRIZA и какво съдържа опаковката**

CONBRIZA се предлага като бели до почти бели филмирани таблетки с форма на капсула с надпис „WY20”. Те са опаковани в PVC/Aclar блистери и се предлагат в опаковки от по 7, 28, 30, 84 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, CT13 9NJ, Великобритания.

Производител: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge, County Kildare, Ирландия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 6 405 328

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tél: +34914909900

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**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**

Pfizer Limited,  
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

---