

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CONBRIZA 20 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletkę powlekana zawiera octan bazedoksyfenu w ilości odpowiadającej 20 mg bazedoksyfenu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana zawiera 142,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletkę powlekana.

Tabletkę powlekana o kształcie kapsułki, w kolorze białym lub prawie białym, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „WY20”. Tabletkę ma około 1,5 cm długości.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

CONBRIZA jest wskazana w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamań. Wykazano znaczące zmniejszenie częstości złamań kręgow; nie ustalono skuteczności w odniesieniu do złamań szyjki kości udowej.

Decyzję o rozpoczęciu leczenia produktem CONBRIZA lub zastosowaniu innej terapii, w tym estrogenów, należy podjąć indywidualnie u każdej kobiety w okresie pomenopauzalnym, biorąc pod uwagę objawy menopauzy, wpływ na tkanki macicy i piersi oraz korzyści i ryzyko dla układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu CONBRIZA to jedna tabletkę na dobę, o dowolnej porze dnia, z jedzeniem lub bez (patrz punkt 5.2).

Dawki większe niż 20 mg nie są zalecane, ponieważ nie wykazano ich większej skuteczności. Stosowanie większych dawek może być związane z dodatkowym ryzykiem (patrz punkt 5.1).

Dietę należy uzupełnić o wapń i (lub) witaminę D, jeżeli ich dzienna podaż jest niewystarczająca.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Doświadczenie dotyczące stosowania bazedoksyfenu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy w tej grupie pacjentek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki w pacjentkach z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie dokonano oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bazedoksyfenu u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie w tej grupie pacjentek nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma wskazań do stosowania bazedoksyfenu u dzieci i młodzieży.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne lub w wywiadzie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica siatkówki.

Produkt CONBRIZA jest wskazany do stosowania tylko u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Bazedoksyfenu nie wolno przyjmować kobietom mogącym zajść w ciążę (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Krwawienia z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

Pacjentki z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi raka endometrium: bezpieczeństwo stosowania w tej grupie pacjentek nie zostało odpowiednio zbadane.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Stosowanie produktu CONBRIZA nie jest zalecane u kobiet ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie produktu CONBRIZA związane jest ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. VTE). W trakcie badań klinicznych obserwowano większy odsetek pacjentów z chorobą zakrzepowo-zatorową żył podczas pierwszego roku leczenia, względne ryzyko w porównaniu z placebo wynosiło 2,69. Po 3 latach względne ryzyko wynosiło 1,63 a po 5-letnim okresie badania 1,50; po 7 latach względne ryzyko wynosiło 1,51 (patrz punkty 4.8 i 5.1). W czasie badań klinicznych do czynników ryzyka związanych z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zaliczano: zaawansowany wiek, otyłość, unieruchomienie, zabieg chirurgiczny, poważny uraz i nowotwór złośliwy. Należy przerwać przyjmowanie produktu CONBRIZA przed oraz podczas długotrwałego unieruchomienia (np. rekonwalescencja po zabiegu chirurgicznym, długotrwałe unieruchomienie w pozycji leżącej), a terapia może być wznowiona dopiero, gdy możliwe będzie ambulatoryjne leczenie pacjentki. Ponadto, kobiety przyjmujące produkt CONBRIZA powinny zostać poinformowane o konieczności okresowego wykonywania kilku ćwiczeń ruchowych podczas długiej podróży.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bazedoksyfenu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym i jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie.

Brak dowodów wskazujących na możliwość wystąpienia rozrostu endometrium. Wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia z dróg rodnych w czasie leczenia produktem CONBRIZA należy traktować jako niespodziewane i powinno zostać w pełni zdiagnozowane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bazedoksyfenu u kobiet ze stężeniem triglicerydów >300 mg/dl (>3,4 mmol/litr). Bazedoksyfen może zwiększać stężenie triglicerydów w surowicy; w związku z tym, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentek z rozpoznaną hipertriglicydemią (patrz punkt 5.1).

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu CONBRIZA u pacjentek z rakiem piersi. Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z substancjami używanymi w leczeniu raka piersi we wczesnym lub zaawansowanym stadium. Dlatego też, nie zaleca się stosowania bazedoksyfenu w zapobieganiu lub leczeniu raka piersi.

Nie przeprowadzono wystarczającej oceny stosowania bazedoksyfenu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania w tej grupie pacjentek.

U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby wykazano (średnio) 4,3-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC, w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie w tej grupie nie jest zalecane (patrz punkty 4.2 i 5.2)

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt CONBRIZA zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny stosować tego produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W 30-dniowym badaniu wykazano, że bazedoksyfen zwiększał stężenia globulin wiążących hormony, w tym globulin wiążących kortykosteroidy (ang. CBG), globulin wiążących hormony płciowe (ang. SHBG) i globulin wiążących tyroksynę (ang. TBG).

Bazedoksyfen metabolizowany jest w przewodzie pokarmowym i wątrobie przez transferazy urydynobifosfoglukuronowe (ang. UGT) (patrz punkt 5.2). Podczas jednoczesnego stosowania substancji indukujących działanie UGT, takich jak ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina i fenytoina, metabolizm bazedoksyfenu może być zwiększony, co może prowadzić do zmniejszenia jego stężenia w ustroju.

Bazedoksyfen nie podlega lub podlega w niewielkim stopniu metabolizmowi z udziałem cytochromu P450 (CYP). Bazedoksyfen nie indukuje, ani nie hamuje aktywności głównych izoenzymów CYP. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* sugerują znikome prawdopodobieństwo interakcji bazedoksyfenu z jednocześnie przyjmowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP.

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między bazedoksyfenem a następującymi produktami leczniczymi: ibuprofenem, atorwastatyną, azytromycyną lub produktami zobojętniającymi kwas żołądkowy zawierającymi wodorotlenek glinu i magnezu. Opierając się na charakterystyce wiązania bazedoksyfenu z białkami osocza w warunkach *in vitro*, jest mało prawdopodobne, aby dochodziło do interakcji z warfaryną, digoksyną i diazepamem.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Produkt CONBRIZA jest zalecany do stosowania jedynie u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Produkt jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.3). Brak danych dotyczących stosowania bazedoksyfenu u kobiet w ciąży. Badania na królikach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bazedoksyfen przenika do ludzkiego mleka. Produkt CONBRIZA jest wskazany do stosowania tylko u kobiet w okresie pomenopauzalnym (patrz punkt 4.3) i nie powinno się go stosować w okresie karmienia piersią.

### Płodność

Badania na szczurach wykazały niekorzystny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt CONBRIZA ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W badaniach klinicznych zaobserwowano występowanie senności jako działania niepożądanego, dlatego należy poinformować pacjentkę o potencjalnym wpływie na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U pacjentek mogą występować zaburzenia widzenia, takie jak zaburzenia ostrości widzenia czy niewyraźne widzenie. W razie pojawienia się takich objawów, pacjentki powinny unikać wykonywania czynności wymagających niezaburzonej zdolności widzenia, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn, aż do momentu ustąpienia objawów lub do czasu, gdy lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu CONBRIZA zostało ocenione w dwóch wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo i aktywnie badaniach klinicznych fazy III: u 7 492 badanych kobiet w wieku pomenopauzalnym w 3-letnim badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy (1 886 kobiet otrzymywało bazedoksyfen w dawce 20 mg; 1 872 kobiety otrzymywało bazedoksyfen w dawce 40 mg; 1 849 kobiet otrzymywało raloksyfen; 1 885 kobiet otrzymywało placebo) oraz u 1 583 badanych kobiet w wieku pomenopauzalnym w 2-letnim badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozy (321 kobiet otrzymywało bazedoksyfen w dawce 10 mg; 322 kobiety otrzymywało bazedoksyfen w dawce 20 mg; 319 kobiet otrzymywało bazedoksyfen w dawce 40 mg; 311 kobiet otrzymywało raloksyfen; 310 kobiet otrzymywało placebo).

Większość działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziła do przerwania terapii.

W podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach najczęściej występujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu to: uderzenia gorąca oraz kurcze mięśni (w tym kurcze mięśni kończyn dolnych).

## Zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych oraz ze zgłoszeń spontanicznych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane są pogrupowane zgodnie z następującymi częstościami: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem w obrębie każdej grupy o określonej częstości ich występowania.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		
Zaburzenia układu nerwowego		Senność		
Zaburzenia oka			Zakrzepica żył siatkówki*	Zaburzenia widzenia/ Zdarzenia okulistyczne <sup>#</sup>
Zaburzenia serca				Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca		Zakrzepica żył głębokich*, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna*	
Zaburzenia żołądka i jelit		Suchość w ustach		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, wysypka, świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśniowe (w tym kurcze mięśni kończyn dolnych)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		

#### Informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych

\*W badaniu klinicznym dotyczącym leczenia osteoporozy wśród 7 492 badanych pacjentek (średni wiek = 66 lat), u kobiet przyjmujących bazedoksyfen występowało zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej żył (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica żył siatkówki). W ciągu 3 lat częstość zdarzeń na 1000 kobieto –lat wynosiła 2,86 w grupie przyjmującej bazedoksyfen w dawce 20 mg oraz 1,76 w grupie przyjmującej placebo, w ciągu 5-letniego okresu badania 2,34 w grupie przyjmującej 20 mg bazedoksyfenu oraz 1,56 w grupie przyjmującej placebo. Częstość występowania na 1000 kobieto-lat w 7-letnim okresie badania wynosiła 2,06 w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg oraz 1,36 w grupie otrzymującej placebo. Odsetek pacjentów z chorobą zakrzepowo-zatorową żył był największy w pierwszym roku, względne ryzyko wynosiło 2,69. Po 3 latach względne ryzyko wynosiło 1,63 a po 5-letnim okresie badania 1,50. Po 7 latach względne ryzyko wynosiło 1,51 (patrz punkt 5.1). Mogły wystąpić również inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

#Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano zdarzenia okulistyczne inne niż zakrzepica żyły siatkówki. Te doniesienia dotyczyły pogorszenia ostrości widzenia, niewyraźnego widzenia, fotopsji, ubytków pola widzenia, wad wzroku, zespołu suchego oka, obrzęku powiek, kurczu powiek, bólu i obrzęku oczu. Nie ma pewności co do zasadniczego charakteru takich zdarzeń. W razie wystąpienia wymienionych objawów ocznych pacjentki powinny zwrócić się do lekarza.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## 4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje żadne specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania, a jego leczenie powinno być objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, wybiórczy modulator receptora estrogenowego, kod ATC: G03XC02.

#### Mechanizm działania

Bazedoksyfen należy do grupy związków znanych jako selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. selective estrogen receptor modulators, SERM). Bazedoksyfen działa jako agonista i (lub) antagonist receptoru estrogenowego, w zależności od komórki i typu tkanki, oraz docelowych genów. Bazedoksyfen zmniejsza resorpcję kości i zmniejsza stężenie biochemicznych markerów obrotu kostnego do zakresu właściwego dla okresu przedmenopauzalnego. Takie działania na przebudowę kości, prowadzą do zwiększenia gęstości mineralnej kości (ang. BMD - bone mineral density), co przyczynia się do zmniejszenia ryzyka złamań. Bazedoksyfen działa głównie jako antagonist receptoru estrogenowego w tkankach macicy i gruczołu piersiowego.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność bazedoksyfenu została ustalona w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo i aktywnie, badaniach klinicznych fazy III: 3-letnim badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy oraz 2-letnim badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie.

#### *Badanie dotyczące leczenia osteoporozy*

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, 7 492 kobiety w wieku pomenopauzalnym (średni wiek 66 lat, przedział wiekowy od 50 do 85 lat, średni okres od wystąpienia menopauzy 19,5 roku) otrzymywały bazedoksyfen (20 mg lub 40 mg na dobę), raloksyfen (60 mg na dobę) lub placebo w celu przeprowadzenia oceny częstości występowania nowych złamań kręgow w ciągu 3 lat (3-letnie główne badanie). 3-letnie główne badanie zostało rozszerzone dwukrotnie, o 2 lata przedłużono badanie metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo czyli długość leczenia wyniosła do 7 lat (7-letnie badanie). Łączna liczba 3 146 pacjentek kontynuowała badanie w pierwszym 2-letnim rozszerzeniu (bazedoksyfen w dawce 20 mg: n=1 047, bazedoksyfen w dawce 40/20 mg: n=1 041, placebo: n=1 058). Po około 4 latach dawka bazedoksyfenu 40 mg została zmniejszona do 20 mg. W grupie otrzymującej raloksyfen obserwacja została zakończona w czasie pierwszego 2-letniego rozszerzenia. Łącznie 1732 osoby kontynuowały udział w drugim 2-letnim przedłużeniu badania (bazedoksyfen 20 mg: n=560, bazedoksyfen 40/20 mg: n=582 oraz placebo: n=590). Wszystkie pacjentki otrzymywały 1200 mg wapnia pierwiastkowego oraz 400 j.m. witaminy D na dobę.

W badaniu tym uczestniczyły głównie pacjentki rasy kaukaskiej (87,3%), z osteoporozą bez wyjściowych złamań kręgow [wskaźnik BMD T (ang. BMD T-score) dla kręgosłupa lędźwiowego (ang. LS) lub szyjki kości udowej (ang. FN) pomiędzy -2,5 i -4,0] bądź też z osteoporozą, z przynajmniej 1 wyjściowym łagodnym złamaniem kręgu. Średnia wartość T-score dla LS i FN w punkcie wyjściowym wynosiła odpowiednio -2,4 i -1,7.

Wystąpiło istotne zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow po 3 latach leczenia bazedoksyfenem w dawce 20 mg (42%), bazedoksyfenem w dawce 40 mg (37%), i raloksyfenem w dawce 60 mg (42 %) w porównaniu z placebo. Redukcja częstości złamań kręgow była podobna w grupach leczonych bazedoksyfenem i raloksyfenem. Skutek leczenia był podobny wśród pacjentek, u

których w przeszłości wystąpiło złamanie kręgu, jak i u tych, u których złamanie kręgu nie wystąpiło (Tabela 1).

Tabela 1: Wpływ działania bazedoksyfenu na ryzyko złamań kręgowych po 3 latach leczenia.				
	Liczba pacjentek		Bezwzględne zmniejszenie ryzyka	Względne zmniejszenie ryzyka [CI 95%]
	Bazedoksyfen 20 mg	Placebo		
Łączna liczba pacjentek	n=1 724	n=1 741		
Liczba (%) <sup>a</sup> pacjentek z nowym złamaniem kręgu	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% <sup>b</sup> (11%, 62%)
Pacjentki bez wyjściowego złamania kręgu	n=757	n=760		
Liczba (%) <sup>a</sup> pacjentek z $\geq 1$ nowym złamaniem kręgu	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% <sup>c</sup>
Pacjentki z $\geq 1$ wyjściowym złamaniem kręgu	n=967	n=981		
Liczba (%) <sup>a</sup> pacjentek z $\geq 1$ nowym złamaniem kręgu	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% <sup>d</sup> (6%, 68%)
<sup>a</sup> szacowana wartość wskaźników Kaplana-Meiera				
<sup>b</sup> wartość p=0,015				
<sup>c</sup> wartość p=0,22				
<sup>d</sup> wartość p=0,035				

Po 5 latach leczenia częstość nowych złamań kręgowych pozostała mniejsza w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg (4,49%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (6,82%), względne ryzyko zmniejszyło się o 36% (p=0,014).

Po 7 latach leczenia wskaźnik występowania nowych przypadków złamań kręgowych pozostał nadal mniejszy w grupie stosującej bazedoksyfen 20 mg (7,64%) w porównaniu z grupą stosującą placebo (9,90%) z 30% zmniejszeniem ryzyka względnego (p=0,022).

Częstość związanych z osteoporozą złamań pozakręgowych była podobna w grupach otrzymujących bazedoksyfen w dawce 20 mg (5,68%), raloksyfen w dawce 60 mg (5,87%) oraz placebo (6,26%). W analizie post-hoc, określono 10-letnie prawdopodobieństwo złamania wyrażone jako wskaźnik wyjściowego ryzyka złamania. Średnie 10-letnie prawdopodobieństwo poważnego złamania osteoporotycznego dla całej populacji badania wynosiło 11%. U pacjentek leczonych bazedoksyfenem, ryzyko złamania było związane z wyjściowym ryzykiem złamania: im większe ryzyko złamania, tym większa korzyść z leczenia bazedoksyfenem. U pacjentek z 10-letnim prawdopodobieństwem złamania równym lub większym niż 16%, bazedoksyfen wiązany był z istotnym zmniejszeniem ryzyka wszystkich złamań klinicznych.

W analizie post-hoc, względne ryzyko złamań pozakręgowych u pacjentek leczonych bazedoksyfenem zmniejszało się wraz ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia złamania. U pacjentek z prawdopodobieństwem złamania 20% lub więcej (n = 618), ryzyko złamań pozakręgowych w grupie leczonej bazedoksyfenem zmniejszyło się o 55% (95% CI: 18-76) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Zwiększenie wartości BMD dla kręgosłupa lędźwiowego, porównując placebo z 20 mg bazedoksyfenu oraz 60 mg raloksyfenu, było znaczące w 6. miesiącu (odpowiednio 1,02% i 1,29%) i utrzymywało się przez 3 lata (odpowiednio 1,32% i 2,08%). Efekt działania bazedoksyfenu na wynik BMD mierzony w



innych odcinkach układu szkieletowego był podobny. Zwiększenie wartości BMD we wszystkich odcinkach układu szkieletowego w grupie otrzymującej bazedoksyfen, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo pozostało statystycznie znaczące przez 5 lat. Po 7 latach leczenia bazedoksyfenem przyrost BMD, w porównaniu z grupą placebo, pozostał statystycznie istotny w oparciu o pomiar szyjki kości udowej, krętarz kości udowej i całego biodra. Po 7 latach leczenia w grupie stosującej bazedoksyfen 20 mg, przyrost BMD w kręgach lędźwiowych w stosunku do wartości początkowej nie był statystycznie większy niż w grupie stosującej placebo.

W przypadku nadmiernej utraty tkanki kostnej lub incydentu złamania kręgu wymagane było przerwanie udziału w badaniu. Takie przypadki przerwania badania istotnie statystycznie częściej występowały w grupie placebo (4,0%) niż w grupach przyjmujących bazedoksyfen w dawce 20 mg (2,8%) lub raloksyfen w dawce 60 mg (2,1%).

#### *Badanie dotyczące działania profilaktycznego*

W badaniu dotyczącym działania profilaktycznego (1 583 pacjentki, średni wiek 58 lat; średni czas od wystąpienia menopauzy 11 lat) porównywano wpływ działania bazedoksyfenu (10, 20 lub 40 mg na dobę), raloksyfenu (60 mg na dobę) i placebo na BMD. Wszystkie pacjentki otrzymywały codzienną suplementację preparatem wapnia. Większość otrzymywała 600 mg wapnia (np. Caltrate™) na dobę, podczas gdy niektóre otrzymywały nawet 1200 mg na dobę. Badanie obejmowało pacjentki, u których BMD T-score dla kręgosłupa lędźwiowego oraz szyjki kości udowej nie był niższy niż -2,5. Mediana wartości T-score wahała się między -0,6 a -1,4, w zależności od odcinka układu szkieletowego.

U pacjentek leczonych bazedoksyfenem w dawce 20 mg i raloksyfenem w dawce 60 mg BMD utrzymywał się na stałym poziomie, podczas gdy u pacjentek otrzymujących placebo zaobserwowano istotne zmniejszenie jego wartości. Wzrost BMD dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie przyjmującej bazedoksyfen w dawce 20 mg i raloksyfen w dawce 60 mg, w porównaniu z placebo, był istotny już w 6. miesiącu (odpowiednio 1,14% i 1,26%) i utrzymywał się przez 2 lata (odpowiednio 1,41% i 1,49%). Efekt działania bazedoksyfenu na BMD dla innych odcinków układu szkieletowego był podobny.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

##### *Ocena histomorfometryczna kości i obrotu kostnego*

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy wśród 7 492 kobiet po menopauzie (średni wiek = 66 lat) wykonano 121 biopsji kości z talerza biodrowego po podaniu znacznika fluorochromowego u pacjentek z grup przyjmujących bazedoksyfen, raloksyfen i placebo (bazedoksyfen 20 mg = 28; bazedoksyfen 40 mg = 29, raloksyfen 60 mg = 32, placebo = 32) po upływie około 2 do 3 lat leczenia. Ocena histologiczna biopsji kostnych ze wszystkich grup terapeutycznych wykazała formowanie się prawidłowej kości blaszkowatej u wszystkich leczonych pacjentek. Nie wykazano oznak osteomalacji, włóknienia okołobeleczkowego lub włóknienia szpiku, toksyczności komórkowej czy kości splotowatej w żadnej z próbek biopsji kości, w żadnej z grup leczenia. Ocena histomorfometryczna wykazała prawidłową mineralizację potwierdzoną przez obecność prawidłowej grubości osteoidów, prawidłowy czas opóźnienia mineralizacji pierwotnej oraz szybkość przywarstwiania.

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, terapia bazedoksyfenem w dawce 20 mg i raloksyfenem w dawce 60 mg, powodowała znaczące zmniejszenie stężenia osoczowych markerów resorpcji kości (C- telopeptyd) oraz tworzenia kości (osteokalcyna) w porównaniu z placebo, wskazując na zmniejszenie obrotu kostnego. W terapii bazedoksyfenem zaobserwowano medianę zmniejszenia wartości na poziomie powyżej 25% dla C-telopeptydu oraz osteokalcyny w porównaniu z wartością wyjściową. Podobne zmniejszenie wskaźników obrotu kostnego zaobserwowano w badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie.

##### *Wpływ na metabolizm lipidów i układ sercowo-naczyniowy*

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, po 3 latach terapii bazedoksyfenem w dawce 20 mg oraz raloksyfenem w dawce 60 mg, wykazano istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy, frakcji LDL cholesterolu, oraz istotne zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu w

porównaniu z placebo. Mediana procentowa wartości zmiany w porównaniu ze stężeniem wyjściowym cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu oraz frakcji HDL cholesterolu podczas stosowania bazedoksyfenu w dawce 20 mg wynosiła odpowiednio -3,75%, -5,36% oraz 5,10%, i była podobna do zaobserwowanej podczas stosowania raloksyfenu w dawce 60 mg. Wpływ na stężenie triglicerydów w grupach przyjmujących 20 mg bazedoksyfenu i 60 mg raloksyfenu był podobny jak w grupie przyjmującej placebo. Taki profil lipidów utrzymywał się przez 7 lat leczenia. Wpływ terapii na metabolizm lipidów był podobny w badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie. Kliniczne znaczenie tych zmian nie zostało ustalone.

W badaniu klinicznym leczenia osteoporozy u 7492 pacjentów (średni wiek = 66 lat), u kobiet leczonych bazedoksyfenem stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia VTE (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica żyły siatkówki) (patrz punkt 4.8). Największą częstość występowania VTE w przeliczeniu na 1000 kobieto-lat obserwacji stwierdzono w trakcie pierwszego roku leczenia: 4,64 w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg i 1,73 w grupie otrzymującej placebo (względne ryzyko 2,69). Częstość występowania VTE na 1000 kobieto-lat w ciągu 3 lat leczenia wynosiła 2,86 w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg i 1,76 w grupie otrzymującej placebo (względne ryzyko 1,63). Częstość występowania VTE na 1000 kobieto-lat w ciągu 5 lat leczenia wynosiła 2,34 w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg i 1,56 w grupie otrzymującej placebo (względne ryzyko 1,50). Po 7 latach wskaźnik na 1 000 kobieto-lat wynosił 2,06 w grupie otrzymującej bazedoksyfen 20 mg oraz 1,36 w grupie otrzymującej placebo (względne ryzyko wynosiło 1,51).

#### *Wpływ na układ naczyniowy mózgu*

W głównym badaniu klinicznym, trwającym 3 lata, częstość występowania udarów niedokrwiennych mózgu na 1000 kobieto-lat była podobna w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg (1,98) i w grupie otrzymującej placebo (2,2), natomiast była większa w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 40 mg (2,72). Częstość występowania przemijających napadów niedokrwiennych mózgu na 1000 kobieto-lat była podobna w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg (1,1) i w grupie otrzymującej placebo (0,88), natomiast była większa w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 40 mg (1,59).

Po 5 latach leczenia częstość występowania udarów niedokrwiennych mózgu na 1000 kobieto-lat była podobna w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg (1,87) i w grupie otrzymującej placebo (2,02). Częstość występowania przemijających napadów niedokrwiennych mózgu na 1000 kobieto-lat była większa w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg (0,94) niż w grupie otrzymującej placebo (0,62).

Po 7 latach leczenia częstość występowania udarów niedokrwiennych na 1000 kobieto-lat była taka sama w grupie stosującej bazedoksyfen 20 mg (1,78) jak i w grupie stosującej placebo (1,78). Częstość występowania przemijającego napadu niedokrwiennego (ang. TIA) na 1 000 kobieto-lat była większa dla grupy stosującej bazedoksyfen 20 mg (0,96) niż dla grupy stosującej placebo (0,55).

#### *Wpływ na macicę*

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, po 2 latach, USG przezpochwowe wykazało minimalne zmiany w grubości endometrium w grupie pacjentek przyjmujących placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoksyfen w dawce 20 mg (-0,07 mm, n=129), oraz raloksyfen w dawce 60 mg (0,16mm, n=110). Po upływie 3 lat nie stwierdzono żadnego przypadku raka endometrium oraz stwierdzono 1 przypadek (0,1%) rozrostu endometrium wśród pacjentek leczonych bazedoksyfenem w dawce 20 mg. Stwierdzono 1 przypadek (0,1%) raka endometrium, 1 przypadek mięśniaka macicy (0,1%) oraz 1 przypadek (0,1%) rozrostu endometrium wśród pacjentek leczonych raloksyfenem w dawce 60 mg. Wystąpiły także 3 przypadki (0,2%) raka endometrium oraz 1 przypadek (0,1%) rozrostu endometrium w grupie placebo. W ciągu 36 miesięcy zdiagnozowano polipy endometrium u 10 pacjentek przyjmujących bazedoksyfen w dawce 20 mg, u 17 pacjentek przyjmujących raloksyfen w dawce 60 mg oraz u 11 pacjentek przyjmujących placebo.

Po 5 latach leczenia grubość błony śluzowej trzonu macicy w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg nie zmieniła się i była podobna do grupy otrzymującej placebo; w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg nie stwierdzono żadnego przypadku raka trzonu macicy, w porównaniu z 6 przypadkami w grupie otrzymującej placebo ( $p < 0,05$ ).

Po 7 latach leczenia grubość endometrium w grupie stosującej bazedoksyfen 20 mg nie zmieniła się i pozostała na poziomie zbliżonym do grupy placebo; w grupie stosującej bazedoksyfen 20 mg nie stwierdzono przypadków raka endometrium, w porównaniu z 7 przypadkami w grupie stosującej placebo ( $p < 0,008$ ).

W badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie, po 2 latach, USG przezpochwowe wykazało minimalne zmiany w grubości endometrium w grupie pacjentek przyjmujących placebo (-0,24 mm,  $n=154$ ), bazedoksyfen w dawce 20 mg (-0,06 mm,  $n=158$ ) oraz raloksyfen w dawce 60 mg (0,01 mm,  $n=154$ ) w porównaniu ze stanem początkowym. Nie rozpoznano żadnego przypadku rozrostu lub procesu złośliwego endometrium w grupach pacjentek leczonych bazedoksyfenem i raloksyfenem.

#### *Wpływ na gruczoł piersiowy*

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozы po 3 latach, częstość występowania działań niepożądanych dotyczących gruczołu piersiowego w grupie kobiet przyjmujących bazedoksyfen była podobna do tej w grupie kobiet przyjmujących placebo. Stwierdzono 5 przypadków raka piersi na 4 591 pacjento-lat w okresie obserwacji w grupie pacjentek przyjmujących bazedoksyfen w dawce 20 mg (1,09 na 1000), 7 przypadków raka piersi na 4 526 pacjento-lat w okresie obserwacji w grupie pacjentek przyjmujących raloksyfen w dawce 60 mg (1,55 na 1000) oraz 8 przypadków raka piersi na 4 604 pacjento-lat w okresie obserwacji w grupie pacjentek przyjmujących placebo (1,74 na 1000). Po 5 latach leczenia stwierdzono 9 przypadków raka piersi w grupie przyjmującej bazedoksyfen w dawce 20 mg (1,40 na 1000 kobieto-lat) oraz 10 przypadków w grupie przyjmującej placebo (1,56 na 1000 kobieto-lat). Po 7 latach leczenia odnotowano 13 przypadków raka piersi w grupie stosującej bazedoksyfen 20 mg (1,78 na 1000 kobieto-lat) oraz 11 przypadków w grupie stosującej placebo (1,50 na 1000 kobieto-lat).

W badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie, częstość występowania działań niepożądanych związanych z gruczołem piersiowym (tkliwość piersi, ból, rak piersi, łagodny nowotwór piersi) w grupach przyjmujących bazedoksyfen w dawce 20 mg oraz raloksyfen w dawce 60 mg była podobna do tej w grupie pacjentek przyjmujących placebo.

W badaniu gęstości sutka (dodatkowa ocena prowadzona w ramach badania dotyczącego leczenia osteoporozы) u 444 kobiet po menopauzie (średni wiek = 59 lat) z osteoporozą z wszystkich 4 grup oceniano mammograficznie zmiany gęstości sutka po 24 miesiącach leczenia. Średnie zmiany gęstości sutka oceniane mammograficznie w grupie otrzymującej bazedoksyfen w dawce 20 mg były istotnie mniejsze od wartości wyjściowej (-1,45 punktów procentowych,  $p < 0,05$ ), nie obserwowano żadnych zmian w grupie otrzymującej placebo (-0,15 punktów procentowych).

#### *Wpływ na nowotwory złośliwe tarczycy i jajników*

W badaniu nad leczeniem osteoporozы, prowadzonym z udziałem 7492 kobiet w wieku pomenopauzalnym (średnia wieku 66 lat), w grupie 1886 pacjentek stosujących bazedoksyfen (20 mg) odnotowano 5 przypadków raka tarczycy (0,69 na 1000), a w grupie 1885 pacjentek stosujących placebo odnotowano 1 przypadek raka tarczycy (0,14 na 1000) po 7 latach leczenia. W grupie stosującej dawkę 40 mg przez okres do 5 lat nie stwierdzono żadnego przypadku raka tarczycy.

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozы, prowadzonym z udziałem 7492 kobiet w wieku pomenopauzalnym (średnia wieku 66 lat), w grupie 1886 pacjentek stosujących bazedoksyfen (20 mg) odnotowano 5 przypadków raka jajnika (0,69 na 1000), a w grupie 1885 pacjentek stosujących placebo nie odnotowano żadnego przypadku raka jajnika po 7 latach leczenia. W grupie otrzymującej dawkę 40 mg przez okres do 5 lat stwierdzono jeden przypadek raka jajnika.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych bazedoksyfenu po podaniu dawek wielokrotnych u zdrowych, niehospitalizowanych kobiet po menopauzie, które w naturalny sposób przeszły menopauzę lub zostały poddane obustronnemu wycięciu jajników, przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Średnie $\pm$ odchylenie standardowe dla parametrów farmakokinetycznych bazedoksyfenu (n=23)					
	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng•h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Dawki wielokrotne					
20 mg/dobę	6,2 $\pm$ 2,2	1,7 $\pm$ 1,8	28 $\pm$ 11	82 $\pm$ 37	4,1 $\pm$ 1,7

### Wchłanianie

Bazedoksyfen jest szybko wchłaniany, osiąga  $t_{max}$  po około 2 godzinach i wykazuje liniowy wzrost stężenia w osoczu dla dawek pojedynczych od 0,5 mg do 120 mg oraz wielokrotnych dawek dobowych od 1 mg do 80 mg. Bezwzględna dostępność biologiczna bazedoksyfenu wynosi około 6%.

Przy podawaniu pojedynczych dawek 20 mg bazedoksyfenu z posiłkiem bogatotłuszczowym,  $C_{max}$  oraz pole pod krzywą AUC wzrastało odpowiednio o 28% oraz 22%. Dodatkowe badanie oceniające wpływ standaryzowanego posiłku ze średnią zawartością tłuszczu na farmakokinetykę bazedoksyfenu w stanie stacjonarnym wykazało wzrost  $C_{max}$  oraz AUC odpowiednio o 42% i 35%, przy podawaniu 20 mg bazedoksyfenu łącznie z posiłkiem. Z uwagi na fakt, iż zmiany te nie znajdują odzwierciedlenia klinicznego, bazedoksyfen może być podawany niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym dawki 3 mg bazedoksyfenu, objętość dystrybucji wynosiła 14,7  $\pm$  3,9 l/kg. W warunkach *in vitro* bazedoksyfen w wysokim stopniu (98% -99%) wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

Proces metabolizmu bazedoksyfenu u kobiet po menopauzie był określany po doustnym podaniu 20 mg bazedoksyfenu znakowanego radioizotopem. Bazedoksyfen jest silnie metabolizowany przez organizm kobiet. Glukuronidacja stanowi główny szlak metaboliczny. Metabolizm przy udziale cytochromu P450 nie występuje lub występuje w niewielkim stopniu. Głównym krążącym metabolitem jest 5-glukuronian bazedoksyfenu. Stężenia tego glukuronianu osiągają poziom 10-krotnie większy niż stężenia niezwiązanej substancji czynnej w osoczu krwi.

### Eliminacja

Okres półtrwania bazedoksyfenu wynosi około 30 godzin. Stężenia osiągają stan stacjonarny przed upływem drugiego tygodnia przy podawaniu leku raz na dobę. Klirens bazedoksyfenu po podaniu doustnym wynosi od 4 do 5 l/h/kg. Znakowany radioizotopem bazedoksyfen jest wydalany głównie z kałem, natomiast mniej niż 1% dawki jest wydalane z moczem.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Porównano farmakokinetykę pojedynczej dawki 20 mg bazedoksyfenu u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień wg klasyfikacji Child-Pugh A (n=6), B (n=6), i C (n=6)) oraz u pacjentów z prawidłową funkcją wątroby (n=18). U pacjentów z niewydolnością wątroby wykazano średnio 4,3-krotnie zwiększenie pola pod krzywą AUC w porównaniu z próbą kontrolną. Nie dokonano dalszej oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie w tej populacji nie jest zalecane (patrz punkty 4.2 i 4.4)

### *Zaburzenia czynności nerek*

Istnieją ograniczone dane kliniczne (n=5) dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). Pacjentom tym podano pojedynczą dawkę 20 mg bazedoksyfenu. Śladowe ilości bazedoksyfenu były wydalane z moczem. Niewydolność nerek wykazywała bardzo mały wpływ lub pozostawała bez wpływu na farmakokinetykę bazedoksyfenu i nie ma konieczności dostosowywania dawki w tym przypadku.

### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Przeprowadzono ocenę farmakokinetyki pojedynczej dawki 20 mg bazedoksyfenu u 26 zdrowych kobiet po menopauzie. W porównaniu do kobiet w wieku od 51 do 64 lat (n=8), kobiety w wieku od 65 do 74 lat wykazują średnio 1,5-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC, a kobiety w wieku >75 lat (n=8) wykazują średnio 2,3-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC. To zwiększenie wartości pola pod krzywą AUC najprawdopodobniej należy przypisać związanym z wiekiem zmianom czynności wątroby. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w zależności od wieku.

### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki bazedoksyfenu u dzieci i młodzieży.

### *Rasa*

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce produktu leczniczego związanych z przynależnością do grupy etnicznej.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na królikach po stosowaniu dawki toksycznej dla matki  $\geq 0,5$  mg/kg/dobę (ekspozycja 1,5 razy większa niż u ludzi) zaobserwowano poronienia oraz zwiększoną częstość wystąpienia u płodów wady serca (ubytek przegrody międzykomorowej) i układu szkieletowego (opóźnienie kostnienia, zniekształcenia lub nieprawidłowe ustawienie kości, szczególnie kręgosłupa i czaszki). W badaniu na szczurach po zastosowaniu dawki toksycznej dla matki  $\geq 1$  mg/kg/dobę (ekspozycja  $\geq 0,3$  razy większa niż u ludzi) zaobserwowano zmniejszenie liczby żywych płodów i (lub) zmniejszenie wagi urodzeniowej płodów. Nie zaobserwowano żadnych anomalii rozwojowych.

Samicom szczurów podawano dobowe dawki od 0,3 do 30 mg/kg (ekspozycja 0,03 do 8 razy większa niż u ludzi) przed oraz w czasie kojarzenia z nieleczonymi samcami. Zaobserwowano niekorzystny wpływ na cykl płciowy oraz płodność we wszystkich grupach samic leczonych bazedoksyfenem.

Ocenę wpływu leczenia bazedoksyfenem na kości, macicę oraz gruczoły sutkowe przeprowadzono na szczurach po owariektomii (0,15 do 1,5 mg/kg/dobę) oraz u naczelnych nieczłecoształtnych (*Cynomolgus macaques*) (0,2 do 25,0 mg/kg/dobę). U szczurów leczenie bazedoksyfenem przez około 1 rok częściowo hamowało wpływ owariektomii na różne parametry kostne (zawartość mineralna kości, gęstość mineralna kości oraz struktura kości). Dodatkowo, zmniejszeniu uległa masa macicy w porównaniu z nieleczonymi osobnikami kontrolnymi, natomiast ocena histologiczna wykazała niewielkie różnice lub ich brak w porównaniu z nieleczonymi osobnikami kontrolnymi. Wśród małp leczenie bazedoksyfenem przez 18 miesięcy wywołało częściowe zachowanie korowej i gąbczastej masy kostnej, co wykazały pomiary BMD. Częściowe zachowanie masy kostnej zostało osiągnięte przez zmniejszenie, wywołanego owariektomią zwiększenia obrotu kostnego, co oceniono przy pomocy markerów biochemicznych obrotu kostnego oraz wskaźników histomorfometrycznych zmierzonych w gąbczastej i korowej tkance kostnej. Co ważne, u obu gatunków podawanie bazedoksyfenu nie wywołało szkodliwego wpływu na jakość tkanki kostnej. Tak jak u gryzoni, leczenie bazedoksyfenem u naczelnych nieczłecoształtnych wywołało atrofię macicy oraz gruczołu piersiowego, nie powodując jednak innych zmian histologicznych w porównaniu z nieleczonymi zwierzętami.

Badania z użyciem dawek wielokrotnych, u zachowujących prawidłowy cykl płciowy gryzoni i małp z gatunku *Cynomolgus*, wykazały znaczną stymulację wzrostu pęcherzyków jajowych bez owulacji,

prowadzącą do częściowo krwotocznych torbieli jajników oraz znacznie zwiększonego stężenia estradiolu. Pojawienia się tego efektu farmakologicznego bazedoksyfenu można spodziewać się także u kobiet przed menopauzą, jednakże uważa się go za nieistotny klinicznie u kobiet po menopauzie.

W 6-miesięcznym badaniu karcynogenności u myszy transgenicznych, zaobserwowano u samic otrzymujących 150 lub 500 mg/kg/dobę zwiększoną częstość występowania łagodnych nowotworów jajnika wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej. Ekspozycja układowa (AUC) na bazedoksyfen w tych grupach była odpowiednio 35 i 69 razy większa niż u kobiet po menopauzie otrzymujących 20 mg/dobę przez 14 dni.

W 2-letnim badaniu nad działaniem rakotwórczym u szczurów, u samic otrzymujących wraz z dietą stężenia 0,03 oraz 0,1% zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnych nowotworów jajnika wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej. Ekspozycja układowa (AUC) na bazedoksyfen w tych grupach była odpowiednio 2,6 i 6,6 razy większa niż u kobiet po menopauzie otrzymujących 20 mg/dobę przez 14 dni.

Zaobserwowanie łagodnych nowotworów jajnika, wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej u samic myszy i szczurów otrzymujących bazedoksyfen, stanowi efekt grupowy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM) związany z ich działaniem farmakologicznym u gryzoni leczonych w okresie reprodukcyjnym, gdy ich jajniki są czynne i odpowiadają na stymulację hormonalną.

Bazedoksyfen nie wykazał genotoksyczności, ani właściwości mutagennych w szerokim zestawie testów, obejmujących próbę mutacji wstecznej *in vitro* u bakterii, próbę mutacji pierwotnej *in vitro* na komórkach ssaków wobec kinazy tymidynowej (TK±) umiejscowionej w mysich komórkach chłoniaka L5178Y, próbę aberracji chromosomowej *in vitro* na komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. CHO- chinese hamster ovary) oraz próbę *in vivo* na jądrach komórek myszy.

Bazedoksyfen u samców szczurów powodował korowo-rdzeniową wapnicę nerek i nasilał samoistną postępującą przewlekłą nefropatię (ang. CPN - chronic progressive nephropathy). Obserwowano patologiczne zmiany w wynikach badań moczu. W badaniach długoterminowych przy wszystkich stosowanych dawkach obserwowane były guzy nerek (gruczolaki i raki), najprawdopodobniej jako następstwo przewlekłego uszkodzenia nerek. W 2-letnim badaniu nad działaniem rakotwórczym bazedoksyfenu, podawano go doustnie szczurom z pokarmem w dawkach 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% lub 0,1%, w przeliczeniu na powierzchnię ciała (mg/m<sup>2</sup>), dawało to ekspozycję będącą wielokrotnością dawki klinicznej 20 mg około 0,6 do 23 razy i 0,9 do 31 razy odpowiednio u kobiet i mężczyzn. Ponieważ postępująca przewlekła nefropatia i korowo-rdzeniowe zwapnienie nerek są najczęstszymi nefropatiami typowymi dla szczurów, wyniki tych badań przypuszczalnie nie mają odniesienia do ludzi.

W 18-miesięcznym badaniu wpływu na kości, małpom z gatunku *Cynomolgus* w starszym wieku, po owariektomii, podawano bazedoksyfen w dawkach 0, 0,2, 0,5, 1, 5 lub 25 mg/kg/dobę w przeliczeniu na powierzchnię ciała (mg/m<sup>2</sup>), dawało to ekspozycję będącą wielokrotnością dawki klinicznej 20 mg 0,2 do 24 razy. W badaniu tym zaobserwowano występowanie raka nerkowokomórkowego. Guzy te są traktowane jako samoistne przypadki raka nerkowokomórkowego, których występowanie u naczelnych nieczłekosształtnych jest znane i wystąpienie tych guzów u ludzi jest mało prawdopodobne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Karboksymetyloskrobia sodowa  
Sodu laurylosiarczan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Kwas askorbowy

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Aclar zawierające 7, 28, 30, 84 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2009 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.12.2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.