

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CONBRIZA 20 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje bazedoxifeni acetat, což odpovídá bazedoxifenum 20 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 142,8 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá potahovaná tableta tvaru tobolky, na jedné straně s vyraženým „WY20“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CONBRIZA je indikován k léčbě postmenopauzální osteoporózy u žen se zvýšeným rizikem zlomeniny. Byl prokázán signifikantní pokles incidence vertebrálních fraktur; účinnost na zlomeniny kyčle nebyla stanovena.

Při rozhodování o výběru přípravku CONBRIZA nebo jiných léčiv, včetně estrogenů, u jednotlivých postmenopauzálních žen je třeba vzít v úvahu menopauzální symptomy, účinky na tkáň dělohy a prsu, a kardiovaskulární rizika a prospěšnost (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku CONBRIZA je jedna tableta jednou denně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Dávky vyšší než 20 mg se nedoporučují, protože není prokazatelná zvýšená účinnost a vyšší dávky mohou být spojeny s dodatečnými riziky (viz bod 5.1).

Při nedostatečném denním příjmu vápníku a/nebo vitamínu D mají být užívány jejich doplňky.

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Bazedoxifen nebyl dostatečně hodnocen u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin; u této populace je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutné dávkování upravovat.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Bezpečnost a účinnost bazedoxifenu nebyla hodnocena u pacientek s poruchou funkce jater; podávání u této populace se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Starší pacientky*

Dávkování není třeba upravovat v závislosti na věku (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Použití bazedoxifenu v dětské populaci není relevantní.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Současná nebo prodělaná tromboembolická příhoda, včetně trombózy hlubokých žil, plicní embolie, nebo trombózy žil sítnice.

Přípravek CONBRIZA je určen k podávání výhradně ženám po menopauze. Bazedoxifen nesmí užívat ženy ve fertilním věku (viz body 4.6 a 5.3).

Nevysvětlené děložní krvácení.

Pacientky se známkami nebo příznaky karcinomu endometria: bezpečnost u této skupiny pacientek nebyla dostatečně studována.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Podávání přípravku CONBRIZA se nedoporučuje u žen se zvýšeným rizikem venózních tromboembolických příhod. Přípravek CONBRIZA je spojen se zvýšeným rizikem venózních tromboembolických příhod (VTE). V klinických studiích byl nejvyšší výskyt VTE pozorován během prvního roku léčby s relativním rizikem 2,69 ve srovnání s placebem. Po 3 letech bylo relativní riziko 1,63 a po 5 letech studie bylo relativní riziko 1,50; po 7 letech bylo relativní riziko 1,51 (viz body 4.8 a 5.1). V klinických studiích byly rizikovými faktory spojenými s VTE vysoký věk, obezita, imobilizace, chirurgický výkon, velký úraz a malignita. Užívání přípravku CONBRIZA by mělo být před a v průběhu dlouhotrvající imobilizace (např. rekonvalescence po chirurgické operaci, delší upoutání na lůžko) přerušeno a pokračovat v léčbě by se mělo až poté, kdy je pacientka plně pohyblivá. Navíc, ženám užívajícím přípravek CONBRIZA je třeba doporučit, aby se během delšího cestování pravidelně pohybovaly.

Bazedoxifen nebyl studován u premenopauzálních žen. U premenopauzálních žen nebyla stanovena jeho bezpečnost a jeho podávání této populaci se nedoporučuje.

Nebyl zaznamenán žádný případ proliferace endometria. Jakékoli děložní krvácení během podávání přípravku CONBRIZA je neočekávané a má být důkladně vyšetřeno.

Bazedoxifen nebyl studován u žen s hladinami triglyceridů > 300 mg/dl (>3,4 mmol/litr). Může zvyšovat hladiny triglyceridů v séru; proto by měla být pacientkám s prokázanou hypertriglyceridemií věnována zvýšená pozornost (viz bod 5.1).

Bezpečnost přípravku CONBRIZA u pacientek s karcinomem prsu nebyla studována. Nejsou dostupné žádné údaje o současném podávání s látkami užívanými k léčbě raných nebo pokročilých stádií karcinomu prsu. Proto se bazedoxifen nedoporučuje podávat k léčbě nebo prevenci karcinomu prsu. Bazedoxifen nebyl dostatečně hodnocen u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin; u této populace je třeba dbát opatrnosti.

U pacientek s poruchou funkce jater bylo zjištěno 4,3násobné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) [v průměru] v porovnání s kontrolami. Podávání u této populace se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Přípravek CONBRIZA obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými poruchami s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo s glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměly tento léčivý přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V 30denní studii bazedoxifen zvyšoval koncentraci globulinů vázajících hormony, včetně globulinu vázajícího kortikosteroidy (CBG), globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) a globulinu vázajícího thyroxin (TBG).

Bazedoxifen podléhá metabolizaci uridin difosfát glukuronosyltransferázovými (UGT) enzymy v zažívacím traktu a v játrech (viz bod 5.2). Metabolismus bazedoxifenu může být zvýšen současným podáváním látek, které indukují UGTs, jako jsou rifampicin, fenobarbital, karbamazepin a fenytoin, což může vést ke snížení systémové koncentrace bazedoxifenu.

Bazedoxifen podléhá jen nepatrné nebo žádné metabolizaci cytochromem P450 (CYP). Bazedoxifen neindukuje ani neinhibuje aktivity hlavních izoenzymů CYP. Údaje z *in vitro* studií naznačují, že interakce se současně podávanými léčivými přípravky prostřednictvím metabolizace CYP jsou nepravděpodobné.

Nebyly pozorovány významné farmakokinetické interakce bazedoxifenu a následujících léčivých přípravků: ibuprofenu, atorvastatinu, azithromycinu nebo antacida obsahujícího hydroxid hliníku a hořčíku. Na základě charakteristiky vazby bazedoxifenu na plazmatické bílkoviny *in vitro* jsou nepravděpodobné lékové interakce s warfarinem, digoxinem a diazepamem.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek CONBRIZA je určen k podávání pouze postmenopauzálním ženám. Přípravek CONBRIZA je kontraindikován u žen ve fertilním věku (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici údaje o podávání bazedoxifenu těhotným ženám. Studie na králících prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

##### Kojení

Není známo, zda se bazedoxifen vylučuje do mateřského mléka. Přípravek CONBRIZA je určen k podávání pouze postmenopauzálním ženám (viz bod 4.3) a nesmí se podávat během kojení.

##### Fertilita

Studie na potkanech prokázaly nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CONBRIZA má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

V klinických studiích byla hlášena jako nežádoucí účinek somnolence, a pacientky mají být upozorněny na potenciální účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacientky mohou zaznamenat problémy s viděním, jako jsou poruchy zrakové ostrosti nebo rozmazané vidění. Pokud se takové symptomy objeví, pacientky by neměly řídit nebo obsluhovat stroje, neboť tyto činnosti vyžadují přesné vizuální vnímání, do doby, než příznaky odezní nebo dokud jim lékař nesdělí, že tyto činnosti jsou bezpečné.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku CONBRIZA byla hodnocena ve dvou multicentrických dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem a léčivou látkou kontrolovaných studiích fáze III: 7492 hodnocených postmenopauzálních žen ve tři roky trvající klinické studii léčení osteoporózy (1886 žen dostávalo bazedoxifen 20 mg; 1872 žen dostávalo bazedoxifen 40 mg; 1849 žen dostávalo raloxifen; 1885 žen dostávalo placebo) a 1583 hodnocených postmenopauzálních žen v 2leté studii prevence osteoporózy (321 žen dostávalo bazedoxifen 10 mg; 332 žen dostávalo bazedoxifen 20 mg; 319 žen dostávalo bazedoxifen 40 mg; 311 žen dostávalo raloxifen; 310 žen dostávalo placebo).

Většina nežádoucích účinků, které se objevily v průběhu klinických studií, byly mírné až středně těžké a nevedly k ukončení léčby.

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním léčiva ve dvojitě zaslepených, randomizovaných studiích byly návaly horka a svalové spazmy (včetně křečí v nohách).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti uvedené v následující tabulce jsou odvozeny jak z klinických studií, tak ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle následujících četností: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy nervového systému		Somnolence		
Poruchy oka			Trombóza žil sítnice*	Poruchy zraku / oční nežádoucí účinky#
Srdeční poruchy				Palpitace
Cévní poruchy	Návaly horka		Trombóza hlubokých žil* Povrchová tromboflebitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní embolie*	
Gastrointestinální poruchy		Sucho v ústech		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka, vyrážka, pruritus		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spazmy (včetně křečí v dolních končetinách)			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní otok			
Vyšetření		Zvýšená hladina triglyceridů, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

\*Ve studii léčby osteoporózy u 7492 hodnocených subjektů (střední věk 66 let) měly ženy léčené bazedoxifenem zvýšené riziko venózního tromboembolizmu (trombóza hlubokých žil, plicní embolie a trombóza žil sítnice). Četnost na 1000 pacientoroků během tříletého sledovaného období byla 2,86 ve skupině léčené 20 mg bazedoxifenu a 1,76 ve skupině léčené placebem a během pětiletého sledovaného období byla 2,34 ve skupině léčené 20 mg bazedoxifenu a 1,56 ve skupině léčené placebem. Četnost na 1000 pacientoroků během sedmiletého sledovaného období byla 2,06 ve skupině léčené 20 mg bazedoxifenu a 1,36 ve skupině léčené placebem. Výskyt VTE byl nejvyšší v prvním roce sledování s relativním rizikem 2,69. Po tříletém období sledování bylo relativní riziko 1,63 a po 5letém studijním období bylo relativní riziko 1,50. Po sedmiletém období sledování bylo relativní riziko 1,51 (viz bod 5.1). Také se mohly vyskytnout jiné venózní tromboembolické příhody.

#Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny oční nežádoucí účinky jiné než trombózy žil sítnice. Tato hlášení zahrnují sníženou ostrost vidění, rozmazané vidění, fotopsii, poruchu zorného pole, poškození zraku, suché oko, otok očního víčka, blefarospasmus, bolest očí a otoky očí. Základní příčina těchto nežádoucích účinků je neznámá. Pokud se oční nežádoucí účinky objeví, pacientky by měly být poučeny, aby vyhledaly lékařskou pomoc.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování neexistuje specifické antidotum a léčba by měla být symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní modulátor estrogenových receptorů, ATC kód: G03XC02.

#### Mechanismus účinku

Bazedoxifen patří do skupiny látek, známých jako selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM). Bazedoxifen působí současně jako agonista a/nebo antagonistu estrogenového receptoru, v závislosti na typu buňky a tkáně a cílových genů. Bazedoxifen snižuje resorpci kosti a snižuje tím hladiny biochemických markerů kostního obrátu na premenopauzální hodnoty. Tyto účinky na remodelaci kosti vedou k nárůstu hustoty kostního minerálu (BMD), což vzápětí přispívá k nižšímu riziku fraktur. Bazedoxifen působí primárně jako antagonistu estrogenového receptoru v děloze a ve tkáni prsu.

#### Klinická účinnost

Účinnost bazedoxifenu byla stanovena ve dvou multicentrických, dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem a léčivou látkou kontrolovaných klinických studiích fáze III: 3letá studie léčby osteoporózy a 2letá studie prevence osteoporózy.

#### *Studie léčby osteoporózy*

Ve studii léčby osteoporózy dostávalo 7492 postmenopauzálních žen (střední věk 66 let; rozmezí 50 až 85 let a střední doba po menopauze 19,5 let) bazedoxifen (20 nebo 40 mg denně), raloxifen (60 mg denně) nebo placebo k hodnocení incidence nových vertebrálních fraktur po dobu 3 let (3letá základní studie). Tříletá základní studie byla dvakrát prodloužena dvěma 2letými dvojitě zaslepenými placebem kontrolovanými prodlouženími základní studie, a proto celková doba léčby byla až 7 let (7letá studie). Celkem 3146 subjektů pokračovalo v prvním 2letém prodloužení (bazedoxifen 20 mg: n=1047, bazedoxifen 40/20 mg: n=1041, placebo: n=1058). 40 mg dávka bazedoxifenu byla snížena na 20 mg dávku přibližně po 4 letech. Raloxifenová skupina byla zrušena během prvního 2letého prodloužení. Celkem 1732 subjektů pokračovalo ve druhém 2letém prodloužení (bazedoxifen 20 mg: n=560, bazedoxifen 40/20 mg: n=582 a placebo: n=590). Všechny pacientky dostávaly denně 1200 mg kalcia a 400 IU vitamínu D.

Do této studie byly zahrnuty především pacientky z bělošské populace (87,3%) s osteoporózou, které při vstupu do studie neměly vertebrální zlomeninu (BMD T-skóre v lumbální páteři [LS] nebo v krčku femuru [FN] mezi -2,5 a -4,0) nebo pacientky s osteoporózou, které měly při vstupu do studie nejméně 1 lehkou vertebrální zlomeninu. Průměrné výchozí T-skóre LS bylo -2,4 a FN bylo -1,7.

Po 3 letech léčení bazedoxifenem 20 mg (42 %), bazedoxifenem 40 mg (37 %) a raloxifenem 60 mg (42 %) bylo dosaženo signifikantního snížení incidence nových vertebrálních zlomenin v porovnání s placebem. Snížení incidence vertebrálních zlomenin bylo podobné ve skupinách léčených bazedoxifenem a raloxifenem. Terapeutický účinek byl podobný u pacientek s preexistující vertebrální zlomeninou i bez ní (Tabulka 1).

Tabulka 1: Účinek bazedoxifenu na riziko vertebrálních zlomenin po 3 letech léčby

	Počet pacientek		Snížení absolutního rizika	Snížení relativního rizika (95% CI)
	Bazedoxifen 20 mg	Placebo		
Celkový počet pacientek	n=1724	n=1741		
Počet (%) <sup>a</sup> pacientek s novou vertebrální zlomeninou	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % <sup>b</sup> (11 %, 62 %)
Pacientky bez výchozí zlomeniny	n=757	n=760		
Počet (%) <sup>a</sup> pacientek s $\geq 1$ novou vertebrální zlomeninou	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % <sup>c</sup>
Pacientky s $\geq 1$ výchozí zlomeninou	n=967	n=981		
Počet (%) <sup>a</sup> pacientek s $\geq 1$ novou vertebrální zlomeninou	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % <sup>d</sup> (6 %, 68 %)

<sup>a</sup> Kaplan-Meierovy hodnoty

<sup>b</sup> p-hodnota=0,015

<sup>c</sup> p-hodnota=0,22

<sup>d</sup> p-hodnota=0,035

Po 5 letech léčby zůstala incidence nových vertebrálních zlomenin nižší ve skupině léčené 20 mg bazedoxifenu 20 mg (4,49%) ve srovnání s placebem (6,82%) se snížením relativního rizika o 36 % (p=0,014).

Po 7 letech léčby zůstala incidence nových vertebrálních zlomenin nižší ve skupině léčené 20 mg bazedoxifenu (7,64%) ve srovnání s placebem (9,90%) se snížením relativního rizika o 30 % (p=0,022).

Incidence nevertebrálních zlomenin spojených s osteoporózou byla podobná ve skupinách léčených bazedoxifenem 20 mg (5,68%), raloxifenem 60 mg (5,87%) a placebem (6,26%). Post-hoc analýzou byla stanovena 10letá pravděpodobnost zlomeniny jako index výchozího rizika zlomeniny. Střední hodnota 10leté pravděpodobnosti závažné osteoporotické zlomeniny pro celkovou populaci studie byla 11%. U pacientek léčených bazedoxifenem závisela incidence zlomenin na výchozím riziku zlomeniny: čím vyšší bylo riziko zlomeniny, tím vyšší byla prospěšnost léčby bazedoxifenem. Bazedoxifen byl spojen se signifikantním snížením rizika všech klinických zlomenin u pacientek s 10letou pravděpodobností zlomeniny 16 % a více.

V post-hoc analýze se relativní riziko nevertebrálních zlomenin ve skupině pacientek léčených bazedoxifenem snižovalo se zvyšující se pravděpodobností zlomeniny. U pacientek s pravděpodobností zlomeniny 20 % a více (n=618) bylo riziko nevertebrálních zlomenin ve skupině léčené bazedoxifenem sníženo o 55 % (95% CI:18-76) ve srovnání s pacientkami léčenými placebem.

Zvýšení BMD v LS u bazedoxifenu 20 mg a u raloxifenu 60 mg v porovnání s placebem bylo signifikantní v 6. měsíci studie (1,02% a 1,29%) a přetrvávalo po dobu 3 let (1,32% a 2,08%). Účinek bazedoxifenu na BMD na jiných místech kostry byl podobný. Zvýšení BMD v porovnání s placebem zůstalo statisticky signifikantní na všech místech skeletu v průběhu celých 5 let léčby bazedoxifenem. Po 7 letech léčby bazedoxifenem zůstalo zvýšení BMD v porovnání s placebem statisticky signifikantní u krčku femuru, trochanteru a kyčle celkově. Zvýšení hodnoty BMD ve srovnání s výchozími hodnotami u bederní páteře ve skupině léčené 20 mg bazedoxifenu nebylo statisticky vyšší než u skupiny léčené placebem po 7 letech léčby.

Pacientky byly ze studie vyřazeny v případě, že se u nich vyskytla nadměrná ztráta kostní hmoty nebo náhodná vertebrální zlomenina. K takovému vyřazení došlo statisticky významně častěji v placebo skupině (4,0 %) než ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg (2,8 %) nebo raloxifenem 60 mg (2,1 %).

#### *Studie prevence osteoporózy*

Ve studii prevence (1583 pacientek; střední věk 58 let; střední počet let po menopauze 11) byly porovnávány účinky bazedoxifenu (10, 20 nebo 40 mg denně), raloxifenu (60 mg denně) a placebo na BMD. Všechny pacientky dostávaly denně kalcium jako doplněk stravy; většina dostávala 600 mg kalcia denně (např. Caltrate), některé však dostávaly až 1200 mg denně. Do této studie byly zahrnuty pacientky s hodnotami BMD T-skóre pro LS a FN ne méně než -2,5. Medián T-skóre byl v rozsahu od -0,6 do -1,4 podle místa na kostře.

BMD byla zachována ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg a raloxifenem 60 mg, zatímco u pacientek léčených placebem byl pozorován signifikantní pokles BMD. Nárůst BMD v LS po podávání bazedoxifenu 20 mg a raloxifenu 60 mg ve srovnání s placebem byl signifikantní v 6. měsíci studie (1,14% a 1,26%) a přetrvával po dobu 2 let (1,41% a 1,49%). Účinek bazedoxifenu na BMD na jiných místech kostry byl podobný.

#### Klinická bezpečnost

##### *Hodnocení kostní histomorfometrie a kostního obratu*

Ve studii léčby osteoporózy na 7492 postmenopauzálních ženách (střední věk = 66 let), bylo po podání přípravku značeného fluorochromem provedeno 121 kostních biopsií hřebene kosti kyčelní u pacientek léčených bazedoxifenem, raloxifenem a placebem (bazedoxifen 20 mg=28; bazedoxifen 40 mg= 29; raloxifen 60 mg =32; placebo=32) přibližně po 2 nebo 3 letech léčby. Histologická analýza kostních biopsií ze všech léčebných skupin prokázala tvorbu normální lamelární kosti u všech léčených pacientek. V žádném vzorku kostní biopsie žádné z léčebných skupin nebyl nalezen důkaz osteomalacie, peritrabekulární nebo dřevěné fibrózy, buněčné toxicity ani vláknité kosti. Histomorfometrická analýza prokázala normální mineralizaci na základě normální tloušťky osteoidu, normálního času opoždění mineralizace a normální rychlosti apozice minerálů.

Ve studii léčby osteoporózy vedla léčba bazedoxifenem 20 mg a raloxifenem 60 mg k signifikantnímu poklesu sérových markerů kostní resorpce (C-telopeptid) a tvorby kosti (osteokalcin) v porovnání s placebem, což nasvědčuje sníženému kostnímu obratu. Medián snížení C-telopeptidu a osteokalcinu ve srovnání s výchozími hodnotami byl při léčbě bazedoxifenem více než 25%. Podobná snížení rychlosti kostního obratu byla pozorována ve studii prevence osteoporózy.

##### *Účinky na metabolismus lipidů a kardiovaskulární systém*

Ve studii léčby osteoporózy po 3 letech léčby bylo ve skupině s bazedoxifenem 20 mg a raloxifenem 60 mg prokázáno signifikantní snížení hladiny celkového cholesterolu v séru, LDL cholesterolu a signifikantní zvýšení HDL cholesterolu ve srovnání s placebem. Ve skupině s bazedoxifenem 20 mg byly mediány procentuálních změn hladin ve srovnání s výchozími hodnotami tyto: u celkového cholesterolu -3,75%, u LDL cholesterolu -5,36% a u HDL cholesterolu 5,10%, a byly podobné hladinám, pozorovaným při podávání raloxifenu 60 mg. Účinek na triglyceridy byl při podávání bazedoxifenu 20 mg a raloxifenu 60 mg podobný jako u placebo. Tento profil lipidů byl udržován v průběhu celých 7 let léčby. Klinický význam těchto změn nebyl hodnocen. Účinek léčby na lipidy byl podobný ve studii prevence osteoporózy. Klinický význam těchto změn nebyl stanoven.

Ve studii léčby osteoporózy u 7492 subjektů (průměrný věk = 66 let) měly ženy léčené bazedoxifenem zvýšené riziko VTE (trombózy hlubokých žil, plicní embolie, nebo trombózy žil sítnice) (viz bod 4.8). Nejvyšší výskyt VTE na 1000 pacientoroků následného sledování byl pozorován během prvního roku: 4,64 ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg a 1,73 ve skupině s placebem (relativní riziko 2,69). Výskyt na 1000 pacientoroků za 3 roky byl 2,86 ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg a 1,76 ve skupině s placebem (relativní riziko 1,63). Výskyt na 1000 pacientoroků za 5 let byl 2,34 ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg a 1,56 ve skupině s placebem (relativní riziko 1,50). Po 7 letech byla četnost na 1000 pacientoroků 2,06 ve skupině léčené 20 mg bazedoxifenu a 1,36 ve skupině léčené placebem (relativní riziko 1,51).

#### *Cerebrovaskulární účinky*

V 3leté základní studii byl výskyt ischemické cévní mozkové příhody na 1000 pacientoroků podobný mezi skupinami léčenými bazedoxifenem 20 mg (1,98) a placebem (2,2) a vyšší u skupiny léčené bazedoxifenem 40 mg (2,27). Výskyt tranzitorní ischemické ataky (TIA) na 1000 pacientoroků byl podobný mezi skupinami léčenými bazedoxifenem 20 mg (1,1) a placebem (0,88) a vyšší u skupiny léčené bazedoxifenem 40 mg (1,59).

Po 5 letech léčby byl výskyt ischemické cévní mozkové příhody na 1000 pacientoroků podobný mezi skupinami léčenými bazedoxifenem 20 mg (1,87) a placebem (2,02). Výskyt tranzitorní ischemické ataky (TIA) na 1000 pacientoroků byl vyšší u skupiny léčené bazedoxifenem 20 mg (0,94) v porovnání s placebem (0,62).

Po 7 letech léčby byl výskyt ischemické cévní mozkové příhody na 1000 pacientoroků stejný mezi skupinami léčenými bazedoxifenem 20 mg (1,78) a placebem (1,78). Výskyt tranzitorní ischemické ataky (TIA) na 1000 pacientoroků byl vyšší u skupiny léčené bazedoxifenem 20 mg (0,96) v porovnání s placebem (0,55).

#### *Účinky na dělohu*

Ve studii léčby osteoporózy ukázala transvaginální ultrasonografie (TVU) po 2 letech léčby minimální změny v tloušťce endometria u skupiny léčené placebem (-0,08 mm, n=131), bazedoxifenem 20 mg (-0,07 mm, n=129) a raloxifenem 60 mg (0,16 mm, n=110). Po 3 letech se neobjevil žádný případ karcinomu endometria a 1 případ (0,1%) hyperplazie endometria ve skupině pacientek léčených bazedoxifenem 20 mg. Ve skupině léčené raloxifenem 60 mg se objevil 1 případ (0,1 %) karcinomu endometria, 1 případ (0,1 %) sarkomu a 1 případ (0,1 %) hyperplazie endometria. Ve skupině léčené placebem byly 3 případy (0,2 %) karcinomu endometria a 1 případ (0,1 %) hyperplazie endometria. Polypy endometria byly během 36 měsíců studie diagnostikovány u 10 pacientek léčených bazedoxifenem 20 mg, u 17 pacientek léčených raloxifenem 60 mg a u 11 pacientek léčených placebem.

Po 5 letech léčby ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg se tloušťka endometria nezměnila a zůstala srovnatelná se skupinou léčenou placebem; žádné případy karcinomu endometria nebyly hlášeny ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg ve srovnání se 6 případy ve skupině léčené placebem ( $p < 0,05$ ).

Po 7 letech léčby ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg se tloušťka endometria nezměnila a zůstala srovnatelná se skupinou léčenou placebem; žádné případy karcinomu endometria nebyly hlášeny ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg ve srovnání se 7 případy ve skupině léčené placebem ( $p < 0,008$ ).

Ve studii prevence osteoporózy prokázala TVU po 2 letech minimální změny oproti výchozímu stavu v tloušťce endometria ve skupině léčené placebem (-0,24 mm, n=154), bazedoxifenem 20 mg (-0,06 mm, n=158) a raloxifenem 60 mg (0,01 mm, n=154). U pacientek léčených bazedoxifenem nebo raloxifenem nebyl identifikován žádný případ hyperplazie ani malignity endometria.

#### *Účinky na prsy*

Ve studii léčby osteoporózy byla po 3 letech léčby incidence nežádoucích účinků na prsy ve skupině léčené bazedoxifenem podobná jako ve skupině léčené placebem. Objevilo se 5 případů karcinomu

prsu na 4591 pacientoroků ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg (1,09 na 1000), 7 případů karcinomu prsu na 4526 pacientoroků ve skupině léčené raloxifenem 60 mg (1,55 na 1000) a 8 případů karcinomu prsu na 4604 pacientoroků ve skupině léčené placebem (1,74 na 1000). Po 5 letech léčby bylo hlášeno 9 případů karcinomu prsu ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg (1,40 na 1000 pacientoroků) a 10 případů ve skupině léčené placebem (1,56 na 1000 pacientoroků). Po 7 letech léčby bylo hlášeno 13 případů karcinomu prsu ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg (1,78 na 1000 pacientoroků) a 11 případů ve skupině léčené placebem (1,50 na 1000 pacientoroků).

Ve studii prevence osteoporózy byla incidence nežádoucích účinků na prsy (citlivost prsu, bolestivost, karcinom prsu, benigní nádor prsu) ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg a raloxifenem 60 mg podobná jako ve skupině léčené placebem.

Ve studii denzity tkáně mléčné žlázy, doplňkové studii ke klinickému hodnocení léčby osteoporózy, bylo hodnoceno 444 postmenopauzálních žen (průměrný věk = 59 let) s osteoporózou ze všech 4 léčebných skupin s ohledem na změny mamografické denzity tkáně mléčné žlázy za 24 měsíců. Průměrné změny mamografické denzity tkáně mléčné žlázy ve skupině léčené bazedoxifenem 20 mg byly významně sníženy z výchozí hodnoty (-1,45 procentních bodů  $p < 0,05$ ), zatímco ve skupině léčené placebem nebyly pozorovány žádné změny (-0,15 procentních bodů).

#### *Účinky na štítnou žlázu a na maligní onemocnění ovaria*

Ve studii léčby osteoporózy u 7492 postmenopauzálních žen (průměrný věk = 66 let) bylo mezi 1886 subjekty léčenými bazedoxifenem (20 mg) hlášeno 5 případů karcinomu štítné žlázy (0,69 na 1000 pacientoroků) a mezi 1885 subjekty léčenými placebem byl hlášen 1 případ karcinomu štítné žlázy (0,14 na 1000 pacientoroků) po 7 letech léčby. Nebyl hlášen žádný případ karcinomu štítné žlázy ve skupině léčené 40 mg po dobu až 5 let.

Ve studii léčby osteoporózy u 7492 postmenopauzálních žen (průměrný věk = 66 let) bylo mezi 1886 subjekty léčenými bazedoxifenem (20 mg) hlášeno 5 případů karcinomu ovaria (0,69 na 1000 pacientoroků) a mezi 1885 subjekty léčenými placebem nebyl hlášen žádný případ karcinomu ovaria po 7 letech léčby. Byl hlášen jeden případ karcinomu ovaria ve skupině léčené 40 mg po dobu až 5 let.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Střední hodnoty farmakokinetických parametrů bazedoxifenu po opakovaných dávkách u zdravých postmenopauzálních žen, které byly po přirozené menopauze nebo které prodělaly oboustrannou ovariectomii, jsou souhrnně uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2. Střední hodnota  $\pm$  SD farmakokinetických parametrů bazedoxifenu (n=23)

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

### Absorpce

Bazedoxifen se rychle absorbuje s  $t_{\max}$  přibližně 2 hodiny a vyznačuje se lineárním zvyšováním koncentrace v plazmě po jednotlivých dávkách od 0,5 mg až po 120 mg a po opakovaných denních dávkách od 1 mg do 80 mg. Absolutní biologická dostupnost bazedoxifenu je přibližně 6%.

Když byly podávány jednotlivé dávky bazedoxifenu 20 mg s vysoce tučným jídlem,  $C_{\max}$  se zvýšila o 28 % a AUC o 22 %. V další studii, hodnotící účinky standardizované průměrně tučné stravy na farmakokinetiku bazedoxifenu v ustáleném stavu, byl po podání bazedoxifenu se stravou prokázán nárůst  $C_{\max}$  o 42 % a AUC o 35 %. Protože tyto změny nejsou považovány za klinicky relevantní, bazedoxifen je možno podávat bez ohledu na jídlo.

### Distribuce

Po i.v. podání 3 mg bazedoxifenu je distribuční objem  $14,7 \pm 3,9$  l/kg. Bazedoxifen se značně váže na plazmatické proteiny *in vitro* (98 % - 99 %).

### Biotransformace

Metabolizmus bazedoxifenu u postmenopauzálních žen byl stanoven po perorálním podání 20 mg radioaktivně značeného bazedoxifenu. Bazedoxifen je u žen značně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou je glukuronidace. Je prokázána malá nebo žádná metabolizace prostřednictvím cytochromu P 450. Hlavním metabolitem v oběhu je bazedoxifen-5-glukuronid. Koncentrace tohoto glukuronidu v plazmě jsou přibližně 10x vyšší, než koncentrace nezměněné léčivé látky.

### Eliminace

Poločas vylučování bazedoxifenu je přibližně 30 hodin. Po podání jedné dávky denně se dosáhne koncentrací v ustáleném stavu ve druhém týdnu. Zdánlivá perorální clearance je přibližně 4 až 5 l/hod/kg. Hlavní cestou vylučování radioaktivně značeného bazedoxifenu je stolice a méně než 1 % dávky se vyloučí močí.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce jater*

Metabolizmus jednotlivé dávky 20 mg bazedoxifenu byl porovnán u pacientek s poruchou funkce jater [Child-Pugh třída A (n=6), B (n=6) a C (n=6)] a u subjektů s normální jaterní funkcí (n=18). Pacientky s jaterním poškozením měly v průměru 4,3krát vyšší AUC v porovnání s kontrolami. Bezpečnost a účinnost u pacientek s jaterní insuficiencí nebyly dále hodnoceny. Použití u této populace se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Existují pouze omezené klinické údaje (n=5) o pacientkách se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl<50 ml/min). Těmto pacientkám byla podána jednotlivá dávka 20 mg bazedoxifenu. Zanedbatelná množství bazedoxifenu byla vyloučena močí. Porucha funkce ledvin měla pouze malý nebo žádný vliv na farmakokinetiku bazedoxifenu, a není tedy potřebná žádná úprava dávkování.

#### *Starší pacientky*

Ve studii se 26 zdravými postmenopauzálními ženami byly hodnoceny farmakokinetiky jednotlivé dávky 20 mg bazedoxifenu. V porovnání se ženami ve věku 51-64 let (n=8) bylo u žen ve věku od 65 do 74 let (n=8) prokázáno 1,5násobné zvýšení AUC, a u žen ve věku >75 let (n=8) bylo prokázáno 2,3násobné zvýšení AUC. Toto zvýšení bylo pravděpodobně způsobeno změnami hepatálních funkcí s věkem. Není třeba žádná úprava dávkování s ohledem na věk.

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika bazedoxifenu nebyla studována u pediatrické populace.

#### *Rasa*

Nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice u různých etnických skupin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích na králících byly pozorovány potraty a zvýšená incidence anomálií srdce (komorový septální defekt) a kosterní soustavy (opožďená osifikace, deformované nebo zakřivené kosti, hlavně páteře a lebky) u plodů po podávání dávek toxických pro matku, tj.  $\geq 0,5$  mg/kg/den (1,5násobek expozice u člověka). Podávání dávek toxických pro matku, tj.  $\geq 1$  mg/kg/den ( $\geq 0,3$ násobná expozice u člověka) vedla u potkanů ke sníženému počtu živých plodů a/nebo ke snížené hmotnosti plodů. Nebyly pozorovány žádné vývojové anomálie plodů.

Potkaním samicím byly podávány denní dávky od 0,3 do 30 mg/kg (0,03 až 8násobek expozice u člověka) před a v průběhu páření s neléčenými samci. Estrogenový cyklus a fertilita byly negativně ovlivněny ve všech samicích skupinách léčených bazedoxifenem.

Účinky léčby bazedoxifenem na kosti, dělohu a mléčnou žlázu byly sledovány u potkanů po ovarektomii (0,15 až 1,5 mg/kg/den) a non-humánních primátů [*Cynomolgus macaques*] (0,2 až 25,0 mg/kg/den). U potkanů přibližně jednorozční léčba bazedoxifenem částečně předešla účinkům ovarektomie na mnoho kostních parametrů (obsah kostního minerálu, hustota kostního minerálu, a architektura). Navíc byly hmotnosti dělohy v porovnání s neléčenými zvířaty sníženy a histologická analýza prokázala minimální nebo žádné rozdíly oproti neléčeným kontrolám. U opic vedla 18měsíční léčba bazedoxifenem k částečnému zachování kostní hmoty kompakty a spongiózy, což bylo stanoveno měřením BMD. Částečného zachování kostní hmoty bylo dosaženo snížením kostního obratu indukovaného ovarektomií, jak bylo potvrzeno biochemickými markery kostního obratu a histomorfometrickými údaji naměřenými v kompaktní a spongiózní kosti. Podstatné je, že u obou druhů nemělo podání bazedoxifenu žádné škodlivé účinky na kvalitu kosti. Podobně jako u hlodavců, léčba bazedoxifenem u non-humánních primátů vedla k atrofii dělohy a mléčné žlázy bez dalších histologických rozdílů oproti neléčeným zvířatům.

Studie podávání opakovaných dávek u hlodavců s normálním cyklem a opic *Cynomolgus* odhalily značnou stimulaci růstu ovariálních folikulů bez ovulace, vedoucí k částečně hemoragickým ovariálním cystám a výrazně zvýšeným hladinám estradiolu. Tento farmakologický účinek bazedoxifenu se též dá očekávat u premenopauzálních žen, avšak u postmenopauzálních žen je považován za klinicky irelevantní.

V 6měsíčních studiích kancerogenity u transgenních myší, byla pozorována zvýšená incidence benigních ovariálních granulózobuněčných tumorů u samic myší, kterým bylo podáváno 150 nebo 500 mg/kg/den. Systémová expozice (AUC) bazedoxifenem u těchto skupin byla 35- a 69násobná oproti postmenopauzálním ženám, kterým bylo podáváno 20 mg/kg/den po dobu 14 dní.

V 2leté studii kancerogenity u potkanů byla pozorována zvýšená incidence benigních ovariálních granulózobuněčných tumorů u samic potkanů, kterým byla v potravě podávána koncentrace 0,03 a 0,1%. Systémová expozice (AUC) bazedoxifenem u těchto skupin byla 2,6- a 6,6násobná oproti postmenopauzálním ženám, kterým bylo podáváno 20 mg/kg/den po dobu 14 dní.

Výskyt benigních ovariálních granulózobuněčných tumorů u samic myší a potkanů, kterým byl podáván bazedoxifen, je skupinový účinek SERM, spojený s jejich farmakologií u hlodavců při léčbě během jejich reprodukčního života, když jsou vaječníky funkční a odpovídají na hormonální stimulaci.

Bazedoxifen neměl genotoxické ani mutagenní účinky v provedených četných testech, včetně *in vitro* studií bakteriální reverzní mutace (bacterial reverse mutation), *in vitro* studií přímé mutace savčích buněk v lokusu thymidinkinázy (TK±) v buňkách myšího lymfomu L5178Y, *in vitro* studií chromozomových aberací v ovariálních buňkách křečka čínského (CHO), a *in vivo* mikronukleus testů u myší.

Bazedoxifen způsoboval kortikomedulární nefrokalcinózu a zvyšoval spontánní chronickou progresivní nefropatii (CPN) u samic potkanů. Sledované hodnoty v moči byly patologicky změněné. V dlouhodobých studiích byly při všech testovaných dávkách pozorovány renální tumory (adenomy a karcinomy), nejpravděpodobněji následkem tohoto chronického poškození ledvin. Ve dvouleté studii kancerogenity vedlo perorální podávání bazedoxifenu potkanům v potravě s koncentracemi zkoumané látky 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % nebo 0,1 % k expozicím, které se při vztažení na jednotku tělesného povrchu (mg/m<sup>2</sup>) rovnaly u samic zhruba 0,6- až 23násobku a u samic 0,9- až 31násobku expozice po podání klinické dávky 20 mg. Jelikož pozorovaná chronická progresivní nefropatie a kortikomedulární nefrokalcinóza jsou nejpravděpodobněji nefropatie druhově specifické pro potkany, předpokládá se, že tyto nálezy nejsou pro člověka relevantní.

V jedné 18měsíční studii účinnosti na kosti u zestárlých ovarektomovaných opic rodu *Macaca* vedlo perorální podávání bazedoxifenu v dávkách 0, 0,2, 0,5, 1, 5 nebo 25 mg/kg/den k expozicím, které se

při vztažení na jednotku tělesného povrchu (mg/m<sup>2</sup>) rovnaly zhruba 0,2- až 24násobku expozičních po klinické dávce 20 mg. V této studii byly pozorovány renální karcinomy. Tyto tumory se považují za spontánní karcinomy renálních buněk, o kterých je známo, že se vyskytují u non-humánních primátů a není pravděpodobné, že by jejich výskyt byl pro člověka relevantní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Monohydrát laktosy  
Mikrokrytalická celulóza  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát  
Kyselina askorbová

#### Potahová vrstva:

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 400

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení s blistry PVC/Aclar, obsahující 7, 28, 30, 84 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. dubna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 17. dubna 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. října 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

÷