

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CONBRIZA 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει βαζεδοξιφένη οξική που ισοδυναμεί με 20 mg βαζεδοξιφένης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 142,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, σε σχήμα καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο στη μία πλευρά με τα γράμματα “WY20”. Το δισκίο έχει μήκος περίπου 1,5 cm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CONBRIZA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Έχει αποδειχθεί σημαντική μείωση στην επίπτωση εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων· η αποτελεσματικότητα στα κατάγματα του ισχίου δεν έχει τεκμηριωθεί.

Όταν επιλέγεται το CONBRIZA ή άλλες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων, πρέπει για κάθε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα ατομικά, να λαμβάνονται υπόψη τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, οι επιδράσεις στη μήτρα και τους ιστούς του μαστού καθώς και τα οφέλη και οι κίνδυνοι από το καρδιαγγειακό (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του CONBRIZA είναι ένα δισκίο μια φορά την ημέρα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δόσεις υψηλότερες από τα 20 mg δε συνιστώνται επειδή δεν υπάρχει καμία αποδεδειγμένη αυξημένη αποτελεσματικότητα και υψηλότερες δόσεις μπορεί να σχετίζονται με επιπρόσθετο κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συμπληρώματα ασβεστίου και/ή βιταμίνης D πρέπει να προστίθενται στη διατροφή, αν δεν είναι επαρκής η ημερήσια ποσότητα που λαμβάνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η βαζεδοξιφένη δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται προσοχή στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βαζεδοξιφένης δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία· δε συνιστάται η χρήση στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης λόγω της ηλικίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της βαζεδοξιφένης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της εν των βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης αμφιβληστροειδικής φλέβας.

Το CONBRIZA ενδείκνυται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η βαζεδοξιφένη δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3).

Αιμορραγία μήτρας άγνωστης αιτιολογίας.

Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα καρκίνου του ενδομητρίου· η ασφάλεια σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του CONBRIZA δε συνιστάται σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για επεισόδια φλεβικής θρομβοεμβολής. Το CONBRIZA σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ). Σε κλινικές μελέτες, η υψηλότερη συχνότητα ΦΘΕ παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας, με ένα σχετικό κίνδυνο 2,69 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μετά από 3 έτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,63 και μετά τη περίοδο των 5 ετών της μελέτης ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,50· μετά από 7 έτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,51 (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Οι παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με τα περιστατικά ΦΘΕ σε κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν: προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, ακινητοποίηση, χειρουργική επέμβαση, σοβαρό τραυματισμό και κακοήθεια. Το CONBRIZA πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ακινητοποίησης (π.χ., κατά την ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση, μετά από παρατεταμένο κλινοστατισμό) και η θεραπεία πρέπει να ξεκινά εκ νέου μόνο αφού ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός. Επιπλέον, οι γυναίκες που λαμβάνουν το CONBRIZA, πρέπει να συμβουλευούνται να κινούνται τακτικά κατά τη διάρκεια πολύωρων ταξιδιών.

Η βαζεδοξιφένη δεν έχει μελετηθεί σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ασφάλεια του σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί και η χρήση του δε συνιστάται στον πληθυσμό αυτό.

Δεν υπάρχουν δεδομένα υπερπλασίας του ενδομητρίου. Οποιαδήποτε αιμορραγία της μήτρας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το CONBRIZA δεν είναι αναμενόμενη και πρέπει να διερευνηθεί πλήρως.

Η βαζεδοξιφένη δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με επίπεδα τριγλυκεριδίων >300 mg/dl (> 3,4 mmol/litre). Μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό· συνεπώς, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερτριγλυκεριδαμία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η ασφάλεια του CONBRIZA σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πρώιμου ή του προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Επομένως, η βαζεδοξιφένη δε συνιστάται για θεραπεία ή πρόληψη καρκίνου του μαστού.

Η βαζεδοξιφένη δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία· επομένως στον πληθυσμό αυτό απαιτείται προσοχή.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρουσίασαν αύξηση κατά 4,3 φορές στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) [κατά μέσο όρο] συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου. Η χρήση στον πληθυσμό αυτό δε συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.2. και 5.2).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το CONBRIZA περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία μελέτη 30 ημερών, η βαζεδοξιφένη αύξησε τις συγκεντρώσεις σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων των συνδεόμενων με σφαιρίνη κορτικοστεροειδών (CBG), της σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και της συνδεόμενης με την θυροξίνη σφαιρίνης (TBG).

Η βαζεδοξιφένη μεταβολίζεται στο έντερο και το ήπαρ από τα ένζυμα διφωσφορικής ουριδίνης γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT) (βλ. παράγραφο 5.2). Ο μεταβολισμός της βαζεδοξιφένης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση ουσιών που είναι γνωστό ότι επάγουν τα UGTs, όπως ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και, δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συστηματικές συγκεντρώσεις της βαζεδοξιφένης.

Η βαζεδοξιφένη υπόκειται σε ελάχιστο μέχρι καθόλου μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP). Η βαζεδοξιφένη δεν επάγει ή αναστέλλει τις δραστηριότητες σημαντικών ισοενζύμων του CYP. *In vitro* δεδομένα δείχνουν ότι η βαζεδοξιφένη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω του CYP.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βαζεδοξιφένης και των παρακάτω φαρμακευτικών προϊόντων: ιβουπροφαίνη, ατορβαστατίνη, αζιθρομυκίνη ή ενός αντιόξινου που περιέχει αργίλιο και υδροξείδιο του μαγνησίου. Βάσει των προσδιοριζόμενων *in vitro* χαρακτηριστικών σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της βαζεδοξιφένης, δεν είναι πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη βαρφαρίνη, τη διγοξίνη και τη διαζεπάμη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το CONBRIZA προορίζεται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντενδείκνυται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της βαζεδοξιφένης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε κουνέλια κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η βαζεδοξιφίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το CONBRIZA ενδείκνυται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το CONBRIZA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε κλινικές δοκιμές, η υπνηλία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια και οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται για την πιθανή επίδραση στην οδήγηση και χειρισμό μηχανών.

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν οπτικά συμπτώματα όπως οπτική οξύτητα μειωμένη ή θαμπή όραση. Εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών που απαιτεί ακριβή οπτική αντίληψη, μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα, ή έως ότου λάβουν συμβουλή από τον ιατρό τους ότι είναι ασφαλές να το κάνουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του CONBRIZA έχει αξιολογηθεί σε δύο πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό φάρμακο, δοκιμές Φάσης 3: 7.492 κατάλληλες για αξιολόγηση μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε δοκιμή αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης διάρκειας τριών ετών (1.886 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφίνη 20 mg, 1.872 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφίνη 40 mg, 1.849 γυναίκες έλαβαν ραλοξιφίνη, 1.885 γυναίκες έλαβαν εικονικό φάρμακο) και 1.583 κατάλληλες για αξιολόγηση μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε δοκιμή πρόληψης της οστεοπόρωσης διάρκειας 2 ετών (321 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφίνη 10 mg, 322 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφίνη 20 mg, 319 γυναίκες έλαβαν βαζεδοξιφίνη 40 mg, 311 γυναίκες έλαβαν ραλοξιφίνη, 310 γυναίκες έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερες σχετιζόμενες με τα φάρμακα ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν εξάψεις και μυϊκοί σπασμοί (που συμπεριλαμβάνουν κράμπες στα κάτω άκρα).

Κατάλογος σε πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα ασφαλείας στον ακόλουθο πίνακα έχουν προκύψει από κλινικές δοκιμές αλλά και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τις ακόλουθες συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα

δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Υπνηλία		
Οφθαλμικές διαταραχές			Θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας*	Διαταραχές όρασης/Οφθαλμικά περιστατικά [#]
Καρδιακές διαταραχές				Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη		Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονική εμβολή*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ξηροστομία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί (περίλαμ βάνουν και κράμπες στα κάτω άκρα)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα περιφερικό			
Παρακλινικές εξετάσεις		Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφερά		

		ση αυξημένη.		
--	--	--------------	--	--

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Στη δοκιμή για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε 7.492 ασθενείς κατάλληλες για αξιολόγηση (μέση ηλικία=66 ετών), οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαζεδοξифένη διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη στα 3 χρόνια της περιόδου της μελέτης ήταν 2,86 στην ομάδα της βαζεδοξифένης 20 mg και 1,76 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και κατά τη διάρκεια της περιόδου των 5-ετών της μελέτης ήταν 2,34 στην ομάδα της βαζεδοξифένης 20 mg και 1,56 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη στα 7 χρόνια της περιόδου της μελέτης ήταν 2,06 στην ομάδα της βαζεδοξифένης 20 mg και 1,36 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν υψηλότερη τον πρώτο χρόνο με ένα σχετικό κίνδυνο 2,69. Μετά από 3 έτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,63 και μετά τη περίοδο των 5 ετών της μελέτης ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,50. Μετά από την περίοδο των 7 χρόνων της μελέτης ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,51 (βλέπε παράγραφο 5.1). Θα μπορούν επίσης να παρατηρηθούν και άλλα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

#Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές οφθαλμικών περιστατικών εκτός από θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας. Αυτές οι αναφορές περιλάμβαναν μειωμένη οπτική οξύτητα, θامπή όραση, φωτοψία, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διαταραχή όρασης, ξηροφθαλμία, οίδημα βλεφάρου, βλεφαρόσπασμος, πόνος του οφθαλμού και οίδημα του οφθαλμού. Η βαθύτερη προέλευση αυτών των περιστατικών είναι αβέβαιη. Εάν εμφανιστούν οφθαλμικά περιστατικά, πρέπει να δίδεται η συμβουλή στους ασθενείς να ζητήσουν ιατρική βοήθεια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και τροποποιητές του γεννητικού συστήματος, εκλεκτικός τροποποιητής των υποδοχέων οιστρογόνων, κωδικός ATC: G03XC02.

Μηχανισμός δράσης

Η βαζεδοξифένη ανήκει στην κατηγορία ουσιών που είναι γνωστές ως εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs). Η βαζεδοξифένη δρα τόσο ως αγωνιστής υποδοχέων οιστρογόνων

όσο και ως ανταγωνιστής υποδοχέων οιστρογόνων, ανάλογα με το κύτταρο και τον τύπο του ιστού και τα γονίδια - στόχους. Η βαζεδοξιφένη μειώνει την οστική απορρόφηση και τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού στα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Οι δράσεις αυτές στην οστική αναδόμηση οδηγούν σε αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD), η οποία, με τη σειρά της, συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου καταγμάτων. Στους ιστούς της μήτρας και του μαστού, η βαζεδοξιφένη δρα κυρίως ως ανταγωνιστής των υποδοχέων οιστρογόνων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της βαζεδοξιφένης τεκμηριώθηκε σε δύο πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό φάρμακο, δοκιμές Φάσης 3: μια δοκιμή θεραπείας της οστεοπόρωσης 3 ετών και μια δοκιμή πρόληψης της οστεοπόρωσης 2 ετών.

Μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας 66 ετών με εύρος από 50 έως 85 έτη και μέσο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την εμμηνοπάυση 19,5 έτη) έλαβαν βαζεδοξιφένη (20 mg ή 40 mg ημερησίως), ραλοξιφένη (60 mg ημερησίως), ή εικονικό φάρμακο για να εκτιμηθεί η επίπτωση εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων μέσα σε 3 χρόνια (3-ετής κεντρική μελέτη). Η κεντρική 3-ετής μελέτη, παρατάθηκε δύο φορές, με δύο 2-ετής, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο επεκτάσεις, με αποτέλεσμα μία πλήρη διάρκεια θεραπείας έως 7 έτη (7-ετής μελέτη). Συνολικά 3.146 άτομα συνέχισαν εντός της πρώτης 2-ετούς επέκτασης (βαζεδοξιφένη 20 mg: n = 1.047, βαζεδοξιφένη 40/20 mg: n = 1.041, εικονικό φάρμακο: n = 1.058). Η δόση βαζεδοξιφένης των 40 mg μειώθηκε σε δόση 20 mg μετά από περίπου 4 χρόνια. Η ομάδα της ραλοξιφένης είχε διακοπεί κατά τη διάρκεια της πρώτης 2-ετούς παράτασης. Συνολικά, 1.732 άτομα συνέχισαν στη δεύτερη 2-ετή επέκταση (βαζεδοξιφένη 20 mg: n=560, βαζεδοξιφένη 40/20 mg: n=582, και εικονικό φάρμακο: n=590). Όλες οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν 1.200 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως.

Η μελέτη αυτή περιελάμβανε κυρίως ασθενείς Καυκάσιας φυλής (87,3%), οι οποίες ήταν είτε οστεοπορωτικές χωρίς σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη (T-score BMD των οσφυϊκών σπονδύλων [ΟΣ], ή του αυχένα του μηριαίου οστού [ΑΜΟ] μεταξύ -2,5 και -4,0) ή οστεοπορωτικές με τουλάχιστον ένα ήπιο σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη. Τα μέσα T-scores των ΟΣ και του ΑΜΟ κατά την έναρξη ήταν -2,4 και -1,7 αντίστοιχα.

Υπήρξε σημαντική μείωση στη επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 3 έτη θεραπείας με βαζεδοξιφένη 20 mg (42%), βαζεδοξιφένη 40 mg (37%) και ραλοξιφένη 60 mg (42%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση στη επίπτωση εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν βαζεδοξιφένη και ραλοξιφένη. Η δράση της θεραπείας ήταν παρόμοια μεταξύ αυτών που παρουσίασαν επιπολασμό των σπονδυλικών καταγμάτων και εκείνων που δεν είχαν τέτοιο επιπολασμό (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Επίδραση της βαζεδοξιφένης στον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 3 έτη θεραπείας

	Αριθμός ατόμων		Μείωση του απόλυτου κινδύνου	Μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI)
	Βαζεδοξιφένη 20 mg	Εικονικό φάρμακο		
Συνολικός αριθμός ατόμων	n=1.724	n=1.741		
Αριθμός (%) ^α ατόμων με νέο σπονδυλικό κάταγμα	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^β (11%, 62%)
Άτομα χωρίς κάταγμα κατά την έναρξη	n=757	n=760		
Αριθμός (%) ^α ατόμων με ≥ 1 νέο σπονδυλικό κάταγμα	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^γ
Άτομα με ≥ 1 σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη	n=967	n=981		
Αριθμός (%) ^α ατόμων με ≥ 1 νέο σπονδυλικό κάταγμα	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^δ (6%, 68%)

^α Εκτιμήσεις ποσοστού κατά Kaplan-Meier

^β τιμή p=0,015

^γ τιμή p=0,22

^δ τιμή p=0,035

Μετά από 5 χρόνια θεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης παρέμεινε χαμηλότερη στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (4,49%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6,82%) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 36% (p=0,014).

Μετά από 7 χρόνια θεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης παρέμεινε χαμηλότερη στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (7,64%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (9,90%) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 30% (p=0,022).

Η επίπτωση εμφάνισης μη σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν βαζεδοξιφένη 20 mg (5,68%), ραλοξιφένη 60 mg (5,87%) και εικονικό φάρμακο (6,26%). Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση, ως δείκτης του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά την έναρξη προσδιορίστηκε η πιθανότητα κατάγματος στα 10 χρόνια. Η μέση πιθανότητα σοβαρού οστεοπορωτικού κατάγματος στα 10 χρόνια για ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης ήταν 11%. Στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη, η επίπτωση των καταγμάτων συσχετίστηκε με τον κίνδυνο κατάγματος κατά την έναρξη: όσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος κατάγματος, τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος με θεραπεία βαζεδοξιφένης. Σε άτομα στα 10 χρόνια με πιθανότητα κατάγματος περίπου 16% ή περισσότερο, η βαζεδοξιφένη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση κινδύνου όλων των κλινικών καταγμάτων.

Σε μία εκ των υστέρων ανάλυση ο σχετικός κίνδυνος μη σπονδυλικών καταγμάτων σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη μειώθηκε με την αυξημένη πιθανότητα κατάγματος. Σε άτομα με πιθανότητα κατάγματος 20% ή μεγαλύτερη (n=618), ο κίνδυνος μη σπονδυλικών καταγμάτων σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη μειώθηκε κατά 55% (95% CI: 18-76) συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η αύξηση της BMD των οσφυϊκών σπονδύλων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο με τη βαζεδοξιφένη 20 mg και τη ραλοξιφένη 60 mg ήταν σημαντική στους 6 μήνες (1,02% και 1,29% αντιστοίχως) και διατηρήθηκε και στα 3 έτη (1,32% και 2,08% αντιστοίχως). Η επίδραση της

βαζεδοξιφένης στην BMD σε άλλα σημεία του σκελετού ήταν παρόμοια. Οι αυξήσεις της BMD σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρέμειναν στατιστικά σημαντικές σε όλα τα σημεία του σκελετού καθ' όλη τη διάρκεια της 5ετούς θεραπείας με βαζεδοξιφένη. Μετά από 7 χρόνια θεραπείας με βαζεδοξιφένη, η αύξηση της BMD σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρέμεινε στατιστικά σημαντική στον αυχένα του μηριαίου οστού, στον τροchanτήρα του μηριαίου οστού και σε όλο το ισχίο. Μετά από 7 χρόνια θεραπείας με βαζεδοξιφένη 20 mg, η αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική κατάσταση δεν ήταν στατιστικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με βαζεδοξιφένη από ότι στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο.

Όταν εμφανίστηκαν υπερβολική απώλεια οστικής μάζας ή συμβάντα σπονδυλικών καταγμάτων απαιτήθηκε διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη. Η διακοπή αυτή ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,0%) απ' ότι στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (2,8%) ή της ραλοξιφένης 60 mg (2,1%).

Μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης

Στη μελέτη πρόληψης (1.583 άτομα, μέση ηλικία 58 ετών, μέση χρονική διάρκεια από την εμμηνόπαυση 11 χρόνια), συγκρίθηκαν οι δράσεις της βαζεδοξιφένης (10, 20, ή 40 mg ημερησίως), της ραλοξιφένης (60 mg ημερησίως) και του εικονικού φαρμάκου στην BMD. Όλα τα άτομα λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου καθημερινά τα περισσότερα λάμβαναν 600 mg ασβεστίου (π.χ. Caltrate™) καθημερινά, ενώ κάποια λάμβαναν μέχρι 1200 mg ημερησίως. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε άτομα με T-score BMD των οσφυϊκών σπονδύλων ή του αυχένα του μηριαίου οστού όχι κάτω του -2,5. Το διάμεσο T-score κυμαινόταν από -0,6 έως -1,4 ανάλογα με το σημείο του σκελετού.

Η BMD διατηρήθηκε στα άτομα που έλαβαν βαζεδοξιφένη 20 mg και ραλοξιφένη 60 mg, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της BMD. Η αύξηση της BMD των οσφυϊκών σπονδύλων με την βαζεδοξιφένη 20 mg και την ραλοξιφένη 60 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν σημαντική στους 6 μήνες (1,14% και 1,26%, αντίστοιχα) και διατηρήθηκε μέχρι και τα 2 έτη (1,41% και 1,49% αντιστοίχως). Η επίδραση της βαζεδοξιφένης στην BMD σε άλλα σημεία του σκελετού ήταν παρόμοια.

Κλινική ασφάλεια

Αξιολόγηση της ιστομορφομετρίας οστών και του οστικού μεταβολισμού

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης σε 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας = 66 ετών), ελήφθησαν 121 βιοψίες οστών από τη λαγόνιο ακρολοφία, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου φθωροχρωμίου στα άτομα στην ομάδα της βαζεδοξιφένης, της ραλοξιφένης και του εικονικού φαρμάκου (βαζεδοξιφένη 20 mg = 28, βαζεδοξιφένη 40 mg = 29, ραλοξιφένη 60 mg = 32, εικονικό φάρμακο = 32) μετά από περίπου 2 ή 3 έτη θεραπείας. Η ιστολογική αξιολόγηση της βιοψίας οστών σε όλες τις ομάδες θεραπείας έδειξε σχηματισμό φυσιολογικού πεταλιώδους οστού σε όλα τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε οστεομαλάκυνση, ίνωση στην περιφέρεια του σπογγώδους οστού, ή ίνωσης του μυελού των οστών, κυτταρικής τοξικότητας ή δημιουργίας ινώδους πύρου σε οποιοδήποτε από τα δείγματα βιοψίας οστών σε οποιαδήποτε από τις ομάδες θεραπείας. Στην ιστομορφομετρική αξιολόγηση παρατηρήθηκε φυσική επιμετάλλωση όπως προέκυψε από την ύπαρξη φυσιολογικού πάχους οστεοειδών, φυσιολογικής διάρκειας επιμετάλλωσης, και ρυθμού εναπόθεσης μετάλλων στα οστά.

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη 20 mg και ραλοξιφένη 60 mg οδήγησε σε σημαντική μείωση στους δείκτες οστικής απορρόφησης οστών (C-τελοπεπτιδίο), και οστικού σχηματισμού (οστεοκαλσίνη), όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο, κάτι που δείχνει μείωση του οστικού μεταβολισμού. Με τη θεραπεία με βαζεδοξιφένη παρατηρήθηκαν διάμεσες μειώσεις του C-τελοπεπτιδίου και της οστεοκαλσίνης άνω του 25% σε σύγκριση με την έναρξη. Παρόμοιες μειώσεις στο ρυθμό οστικού μεταβολισμού παρατηρήθηκαν στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης.

Επιδράσεις στο μεταβολισμό λιπιδίων και καρδιαγγειακό σύστημα

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης, μετά από 3 έτη θεραπείας, η βαζεδοξιφένη 20 mg και η

ραλοξιφένη 60 mg οδήγησαν σε σημαντικές μειώσεις των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) χοληστερόλης και σε σημαντική αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, LDL και HDL χοληστερόλης από την έναρξη με τη βαζεδοξιφένη 20 mg ήταν -3,75%, -5,36% και 5,10%, αντίστοιχα, και ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε με τη ραλοξιφένη 60 mg. Η επίδραση στα τριγλυκερίδια στις ομάδες που έλαβαν βαζεδοξιφένη 20 mg και ραλοξιφένη 60 mg ήταν παρόμοια με εκείνη στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Αυτό το προφίλ των λιπιδίων διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της 5ετούς θεραπείας. Η κλινική σημασία των μεταβολών αυτών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η επίδραση της θεραπείας στα λιπίδια ήταν παρόμοια στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης. Η κλινική σημασία των μεταβολών αυτών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Στη μελέτη θεραπείας της οστεοπόρωσης σε 7.492 άτομα (μέση ηλικία = 66 ετών), οι γυναίκες που έλαβαν βαζεδοξιφένη είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρόμβωση αμφιβληστροειδικών φλεβών) (βλέπε παράγραφο 4.8). Το υψηλότερο ποσοστό ΦΘΕ ανά 1.000 γυναίκες-έτη της παρακολούθησης παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους: 4,64 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,73 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 2,69). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη στα 3 χρόνια ήταν 2,86 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,76 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 1,63). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη σε 5 χρόνια ήταν 2,34 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,56 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 1,50). Μετά από 7 χρόνια το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη ήταν 2,06 στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg και 1,36 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 1,51).

Αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις

Στην κεντρική μελέτη 3 ετών, το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,98) και του εικονικού φαρμάκου (2,2) και υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 40 mg (2,72). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΤΙΑ) ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,1) και του εικονικού φαρμάκου (0,88) και υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 40 mg (1,59).

Μετά από 5 χρόνια θεραπείας το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,87) και του εικονικού φαρμάκου (2,02). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ήταν υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (0,94) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,62).

Μετά από 7 χρόνια θεραπείας το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν το ίδιο για τις ομάδες της βαζεδοξιφένης 20 mg (1,78) και του εικονικού φαρμάκου (1,78). Το ποσοστό ανά 1.000 γυναίκες-έτη για το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ήταν υψηλότερο στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg (0,96) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,55).

Επιδράσεις στη μήτρα

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης, το διακολπικό υπερηχογράφημα (TVU), έδειξε ελάχιστες μεταβολές στο πάχος του ενδομητρίου στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (-0,08 mm, n=131), βαζεδοξιφένη 20 mg (-0,07 mm, n=129) και ραλοξιφένη 60 mg (0,16 mm, n=110), μετά από 2 έτη. Στα 3 έτη δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά καρκίνου του ενδομητρίου και παρατηρήθηκε 1 περιστατικό (0,1%) υπερπλασίας του ενδομητρίου στην ομάδα που έλαβε βαζεδοξιφένη 20 mg. Στα άτομα που έλαβαν ραλοξιφένη 60 mg παρατηρήθηκε 1 περιστατικό καρκίνου του ενδομητρίου (0,1%), 1 περιστατικό σαρκόματος (0,1%) και 1 περιστατικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (0,1%). Στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν 3 περιστατικά (0,2%) καρκίνου του ενδομητρίου και ένα περιστατικό (0,1%) υπερπλασίας του ενδομητρίου. Πολύποδες του ενδομητρίου διαγνώστηκαν σε 10 άτομα από την ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg, σε 17 άτομα από την ομάδα της ραλοξιφένης 60 mg και σε 11 άτομα από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, μέχρι και τον μήνα 36.

Μετά από 5 χρόνια θεραπείας, το πάχος ενδομητρίου των γυναικών στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg δε μεταβλήθηκε και παρέμεινε παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου δεν υπήρχαν

περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg σε σύγκριση με τις 6 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,05$).

Μετά από 7 χρόνια θεραπείας, το πάχος ενδομητρίου των γυναικών στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg δε μεταβλήθηκε και παρέμεινε παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου δεν υπήρχαν περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg σε σύγκριση με τις 7 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,008$).

Στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης, το TVU έδειξε ελάχιστες αλλαγές από την έναρξη στο πάχος του ενδομητρίου στις ομάδες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (-0,24 mm, $n=154$), βαζεδοξιφένη 20 mg (-0,06 mm, $n=158$) και ραλοξιφένη 60 mg (0,01 mm, $n=154$) μετά από 2 έτη. Σε κανένα από τα άτομα που έλαβαν βαζεδοξιφένη ή ραλοξιφένη δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά υπερπλασίας ή κακοήθειας του ενδομητρίου.

Επιδράσεις στους μαστούς

Στη μελέτη αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης, η συχνότητα των συσχετιζόμενων με τους μαστούς ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της βαζεδοξιφένης ήταν παρόμοια με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στα 3 έτη. Παρατηρήθηκαν 5 περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά 4.591 άνθρωποι-έτη παρακολούθησης στην ομάδα που λάμβανε βαζεδοξιφένη 20 mg (1,09 ανά 1.000 άτομα), 7 περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά 4.526 άνθρωποι-έτη παρακολούθησης στην ομάδα της ραλοξιφένης 60 mg (1,55 ανά 1.000) και 8 περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά 4.604 άνθρωποι-έτη παρακολούθησης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,74 ανά 1.000). Μετά από 5 χρόνια θεραπείας, υπήρχαν 9 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στην ομάδα βαζεδοξιφένης 20 mg (1,40 ανά 1.000 γυναίκες-έτη) και 10 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,56 ανά 1.000 γυναίκες-έτη). Μετά από 7 χρόνια θεραπείας, υπήρχαν 13 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στην ομάδα βαζεδοξιφένης 20 mg (1,78 ανά 1.000 γυναίκες-έτη) και 11 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,50 ανά 1.000 γυναίκες-έτη).

Στη μελέτη πρόληψης της οστεοπόρωσης, η συχνότητα εμφάνισης συσχετιζόμενων με το μαστό ανεπιθύμητων ενεργειών (ευαισθησία μαστού, πόνος, καρκίνος του μαστού, καλόηθες νεόπλασμα μαστού), στις ομάδες της βαζεδοξιφένης 20 mg και της ραλοξιφένης 60 mg ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη όπου μετρήθηκε η πυκνότητα του μαστού, μια βοηθητική μελέτη της μελέτης θεραπείας της οστεοπόρωσης, 444 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας = 59 ετών) με οστεοπόρωση από τις 4 ομάδες θεραπείας, αξιολογήθηκαν για αλλαγές πυκνότητας του μαστού σε μαστογραφίες στους 24 μήνες. Οι μέσες μεταβολές πυκνότητας του μαστού σε μαστογραφίες στην ομάδα της βαζεδοξιφένης 20 mg ήταν σημαντικά μειωμένη από την έναρξη (-1,45 ποσοστιαίες μονάδες, $p < 0,05$) ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-0,15 εκατοστιαίες μονάδες).

Επιδράσεις σε κακοήθειες του θυρεοειδή και των ωοθηκών

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία=66 ετών), μεταξύ των 1.886 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαζεδοξιφένη (20 mg), υπήρξαν 5 περιστατικά καρκίνου του θυρεοειδούς (0,69 ανά 1.000) και μεταξύ των 1.885 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, υπήρξε 1 περιστατικό καρκίνου του θυρεοειδούς (0,14 ανά 1.000), μετά από 7 χρόνια θεραπείας. Δεν υπήρξε κανένα περιστατικό καρκίνου του θυρεοειδούς στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με 40 mg έως και 5 χρόνια.

Στη μελέτη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε 7.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία=66 ετών), μεταξύ των 1.886 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαζεδοξιφένη (20 mg), υπήρξαν 5 περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών (0,69 ανά 1.000) και μεταξύ των 1.885 ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, υπήρξαν 0 περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών μετά από 7 χρόνια θεραπείας. Δεν υπήρξε κανένα περιστατικό καρκίνου των ωοθηκών στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με 40 mg έως και 5 χρόνια.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μέσες φαρμακοκινητικές παράμετροι της βαζεδοξιφένης μετά από πολλαπλές δόσεις σε υγιείς περιπατητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες είχαν φυσική εμμηνόπαυση ή είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, παρατίθενται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Φαρμακοκινητικές παράμετροι της βαζεδοξιφένης (n=23) Μέση τιμή ± SD					
	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng•h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Πολλαπλή δόση					
20 mg/ημέρα	6,2 ± 2,2	1,7 ± 1,8	28 ± 11	82 ± 37	4,1 ± 1,7

Απορρόφηση

Η βαζεδοξιφένη απορροφάται ταχέως με t_{max} περίπου 2 ώρες και παρατηρείται γραμμική αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα σε εφάπαξ δόσεις από 0,5 mg μέχρι 120 mg και σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις από 1 mg έως 80 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βαζεδοξιφένης είναι περίπου 6%.

Όταν χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις βαζεδοξιφένης 20 mg με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, οι τιμές C_{max} και AUC αυξήθηκαν κατά 28% και 22% αντίστοιχα. Σε μια επιπλέον μελέτη όπου εκτιμήθηκαν οι επιδράσεις ενός τυπικού γεύματος με μέση περιεκτικότητα λιπαρών στη φαρμακοκινητική της βαζεδοξιφένης σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρήθηκε αύξηση στην C_{max} και AUC, κατά 42% και 35% αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκαν 20 mg βαζεδοξιφένης μαζί με την τροφή. Καθώς οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές, η βαζεδοξιφένη μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως γευμάτων.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 3 mg βαζεδοξιφένης, ο όγκος κατανομής είναι $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Η βαζεδοξιφένη συνδέεται σε υψηλό βαθμό (98% - 99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική διάθεση της βαζεδοξιφένης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει προσδιορισθεί μετά από την από του στόματος χορήγηση 20 mg ραδιοσημασμένης βαζεδοξιφένης. Η βαζεδοξιφένη μεταβολίζεται εκτεταμένα στις γυναίκες. Η γλυκουρονιδίωση αποτελεί την κύρια μεταβολική οδό. Παρατηρείται ελάχιστη ή καθόλου μεσολάβηση του κυττοχρώματος P450 στο μεταβολισμό. Το 5-γλυκουρονίδιο βαζεδοξιφένης, είναι ο κύριος μεταβολίτης που κυκλοφορεί στο αίμα. Οι συγκεντρώσεις του γλυκουρονιδίου αυτού είναι περίπου 10-πλάσιο από εκείνες της αμετάβλητης δραστικής ουσίας στο πλάσμα.

Αποβολή

Η βαζεδοξιφένη απεκκρίνεται με ημιπερίοδο ζωής περίπου 30 ώρες. Οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέχρι τη δεύτερη εβδομάδα με χορήγηση μία φορά ημερησίως. Η φαινόμενη κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης βαζεδοξιφένης είναι περίπου 4 έως 5 l/h/kg. Η κύρια οδός απέκκρισης της ραδιοσημασμένης βαζεδοξιφένης είναι μέσω των κοπράνων και κάτω του 1% της δόσης απομακρύνεται μέσω των ούρων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης 20 mg βαζεδοξιφένης, συγκρίθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία [Child-Pugh Κατηγορία A (n=6), B (n=6) και C (n=6)] και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=18). Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρουσίασαν αύξηση κατά 4,3 φορές της AUC συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου. Η ασφάλεια και η

αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί περαιτέρω σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η χρήση σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών δε συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα ($n=5$), σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Στα άτομα αυτά χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 20 mg βαζεδοξιφένης. Στα ούρα απομακρύνθηκαν αμελητέες ποσότητες βαζεδοξιφένης. Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία έδειξε να επηρεάζει ελάχιστα ή καθόλου την φαρμακοκινητική της βαζεδοξιφένης και δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης βαζεδοξιφένης 20 mg εκτιμήθηκε σε μία μελέτη σε 26 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κατά μέσο όρο, συγκριτικά με τις γυναίκες ηλικίας 51 έως 64 ετών ($n=8$), οι γυναίκες ηλικίας 65 έως 74 ετών ($n=8$) παρουσίασαν αύξηση κατά 1,5 φορές στην AUC και οι γυναίκες ηλικίας >75 ετών ($n=8$) παρουσίασαν αύξηση στην AUC κατά 2,3 φορές. Η αύξηση αυτή οφειλόταν κατά πάσα πιθανότητα στις συσχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στην ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της βαζεδοξιφένης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές διαφορές με βάση την φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες σε κουνέλια, σε δόσεις $\geq 0,5 \text{ mg/kg/ημέρα}$ που ήταν τοξικές για την μητέρα (1,5 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου) παρατηρήθηκαν αποβολή και αυξημένη επίπτωση από το καρδιακό (έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος), και το ερειστικό σύστημα (καθυστέρηση της οστεοποίησης, δυσμορφία ή κακή ευθυγράμμιση των οστών, κυρίως της σπονδυλικής στήλης και του κρανίου) των εμβρύων. Η θεραπεία αρουραίων με δόσεις $\geq 1 \text{ mg/kg/ημέρα}$ οι οποίες ήταν τοξικές για τη μητέρα ($\geq 0,3$ φορές την έκθεση του ανθρώπου) οδήγησε σε μείωση του αριθμού ζωντανών εμβρύων και/ή μειώσεις του σωματικού βάρους των εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές της ανάπτυξης των εμβρύων.

Στους θηλυκούς αρουραίους χορηγήθηκαν ημερησίως 0,3 έως 30 mg/kg (δόσεις 0,03 έως 8 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου) πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος με αρσενικά που δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία. Οι κύκλοι οιστρογόνων και γονιμότητας επηρεάστηκαν δυσμενώς σε όλες τις ομάδες θηλυκών που έλαβαν θεραπεία με βαζεδοξιφένη.

Οι επιδράσεις της θεραπείας με βαζεδοξιφένη στα οστά, στη μήτρα και το μαζικό αδένα αξιολογήθηκαν σε αρουραίους που είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή (0,15 έως 1,5 mg/kg/ημέρα) και μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά [*Cynomolgus macaques*] (0,2 έως 25,0 mg/kg/ημέρα). Σε αρουραίους, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη για περίπου ένα χρόνο ανέστειλε μερικώς τις δράσεις της ωοθηκεκτομής σε πολυάριθμες παραμέτρους σχετικές με το σκελετό (περιεκτικότητα των οστών σε μέταλλα, πυκνότητα των οστών σε μέταλλα και αρχιτεκτονική των οστών). Επιπλέον, τα βάρη της μήτρας ως έχουν (wet weights) μειώθηκαν συγκριτικά με τα ζώα που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία και από την ιστολογική αξιολόγηση προέκυψε μικρή έως καθόλου διαφορά συγκριτικά με τα πειραματόζωα ελέγχου που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία. Σε πιθήκους, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη επί 18 μήνες οδήγησε σε μερική διατήρηση της οστικής μάζας του φλοιού και του σπογγώδους οστού όπως προσδιορίστηκε από μετρήσεις της BMD. Η μερική διατήρηση της οστικής μάζας επιτεύχθηκε με μείωση της οφειλόμενης σε ωοθηκεκτομή αύξησης του οστικού μεταβολισμού, που αναλύθηκε με βάση βιοχημικούς δείκτες του οστικού μεταβολισμού και ιστομορφομετρικούς δείκτες του σπογγώδους οστού και του φλοιού των οστών. Αξίζει να σημειωθεί, ότι και στα δύο είδη, η χορήγηση βαζεδοξιφένης δεν επιβάρυνε την ποιότητα των οστών. Όπως συνέβη με τα αποτελέσματα στα τρωκτικά, η θεραπεία με βαζεδοξιφένη σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά

οδήγησε σε ατροφία της μήτρας και των μαζικών αδένων χωρίς άλλη ιστολογική διαφοροποίηση σε σχέση με τα ζώα που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε τρωκτικά με φυσιολογικό κύκλο και πιθήκους *cynomolgus* έδειξαν σημαντική διέγερση της αύξησης των ωοθυλακίων χωρίς ωορρηξία, η οποία οδηγεί σε μερικώς αιμορραγικές κύστει των ωοθηκών και σημαντικά αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης. Η φαρμακολογική αυτή δράση της βαζεδοξιφένης μπορεί επίσης να αναμένεται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά θεωρείται κλινικά μη σημαντική σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σε μελέτες καρκινογένεσης 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων όγκων των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών σε θηλυκούς ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκαν 150 ή 500 mg/kg/ημέρα. Η συστηματική έκθεση (AUC) της βαζεδοξιφένης στις ομάδες αυτές ήταν 35 και 69 φορές μεγαλύτερη από εκείνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν 20 mg/ημέρα για 14 ημέρες.

Σε μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα καλοήθων όγκων των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών σε θηλυκούς αρουραίους σε διατροφικές συγκεντρώσεις 0,03 και 0,1%. Η συστηματική έκθεση (AUC) της βαζεδοξιφένης στις ομάδες αυτές ήταν 2,6 και 6,6 φορές μεγαλύτερη από εκείνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν 20 mg/ημέρα για 14 ημέρες.

Οι καλοήθεις όγκοι των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών που παρατηρούνται σε θηλυκούς ποντικούς και αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε βαζεδοξιφένη αποτελούν ομαδική δράση των SERMs, που σχετίζεται με την φαρμακολογία τους σε τρωκτικά όταν τους χορηγείται κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής, όταν οι ωοθήκες τους είναι λειτουργικές και ανταποκρίνονται στην ορμονική διέγερση.

Η βαζεδοξιφένη δεν ήταν γονοτοξική ή μεταλλαξιογόνος σε πληθώρα εξετάσεων, που περιελάμβαναν *in vitro* δοκιμή βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης, *in vitro* δοκιμή πρόσθιας μετάλλαξης κυττάρων θηλαστικών στον τόπο της θυμιδίνης κινάσης (TK±) σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών L5178Y, *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών εκτροπών σε ωοθήκη Κινέζικου χάμστερ (CHO) και την *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων.

Η βαζεδοξιφένη προκάλεσε κορτικομυελική νεφρασβέστωση και αύξησε την αυθόρμητη χρονία προοδευτική νεφροπάθεια (XEN) σε αρσενικούς αρουραίους. Οι παράμετροι λειτουργίας του ουροποιητικού μεταβλήθηκαν παθολογικά. Σε μακροχρόνιες μελέτες νεφρικοί όγκοι (αδενώματα και καρκινώματα) παρατηρήθηκαν σε όλες τις δοκιμασμένες δόσεις, πιθανότατα ως συνέπεια αυτής της χρόνιας νεφρικής βλάβης. Στη μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών, η βαζεδοξιφένη, χορηγούμενη από του στόματος κατά τη διατροφή σε αρουραίους σε δόσεις 0, 0,003%, 0,01%, 0,03%, ή 0,1%, οδήγησε σε εκθέσεις, βάσει της επιφάνειας σώματος (mg/m²) περίπου από 0,6 έως 23 φορές και από 0,9 έως 31 φορές σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα, της κλινικής δόσης των 20 mg. Δεδομένου ότι η χρονία προοδευτική νεφροπάθεια και η κορτικομυελική νεφρασβέστωση είναι πιθανότατα νεφροπάθειες σχετιζόμενες με τους αρουραίους, τα ευρήματα αυτά δεν είναι πιθανώς σχετικά για τους ανθρώπους.

Σε μία 18-μηνιαία μελέτη αποτελεσματικότητας στα οστά σε ηλικιωμένους πιθήκους *cynomolgus* που είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή, η βαζεδοξιφένη, χορηγούμενη από του στόματος σε πιθήκους σε δόσεις 0, 0,2, 0,5, 1, 5 ή 25 mg/kg/ημέρα, οδήγησε σε εκθέσεις, βάσει της επιφάνειας σώματος (mg/m²) περίπου από 0,2 έως 24 φορές της κλινικής δόσης των 20 mg. Καρκίνωμα νεφρών παρατηρήθηκε στη μελέτη αυτή. Οι όγκοι αυτοί θεωρούνται ως αυθόρμητα καρκινώματα νεφρών που είναι γνωστό ότι παρατηρούνται σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά και είναι απίθανο να είναι σχετικά στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Προξελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό
Ασκορβικό οξύ

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψελών (blisters) από PVC/Aclar των 7, 28, 30, 84 και 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Απριλίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.