

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Conbriza® 20 mg film tablete

INN: bazedoksifen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 20 mg bazedoksifena (u obliku bazedoksifen-acetata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 142,8 mg laktoze (u obliku laktoze, monohidrat).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele do skoro bele film tablete oblika kapsula sa utisnutom oznakom WY20 sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Conbriza je indikovano za lečenje osteoporoze kod žena u postmenopauzi sa povećanim rizikom od fraktura. Dokazano je značajno smanjenje incidence vertebralnih fraktura; efikasnost kod fraktura kuka nije ustanovljena.

Prilikom donošenja odluke o primeni leka Conbriza ili druge terapije koja uključuje estrogene, kod svake pojedinačne žene u postmenopauzi treba uzeti u obzir simptome menopauze, uticaj na tkivo uterusa i dojki, kao i kardiovaskularne rizike i koristi (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza leka Conbriza je jedna tableta dnevno, u bilo koje doba dana, sa ili bez hrane (videti odeljak 5.2).

Ne preporučuje se primena doza većih od 20 mg jer nije pokazano povećanje efikasnosti, a veće doze mogu biti povezane sa dodatnim rizikom (videti odeljak 5.1).

Ukoliko dnevni unos nije odgovarajući, ishrani je potrebno dodati kalcijum i/ili vitamin D.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Primena bazedoksifena nije dovoljno procenjivana kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega; lek treba primenjivati sa oprezom kod ove populacije (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Kod pacijentkinja sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega prilagođavanje doze nije potrebno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost primene bazedoksifena nije procenjivana kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre; primena leka kod ove populacije se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu na osnovu godina starosti (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena bazedoksifena kod pedijatrijske populacije nije relevantna.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

Venski tromboembolijski događaji, aktivni ili u anamnezi, uključujući i trombozu dubokih vena, emboliju pluća i trombozu retinalne vene.

Lek Conbriza je indikovano za primenu samo kod žena u postmenopauzi. Bazedoksifen se ne sme primenjivati kod žena u reproduktivnom periodu (videti odeljke 4.6 i 5.3).

Neobjašnjeno krvarenje iz uterusa.

Pacijentkinje sa znacima ili simptomima karcinoma endometrijuma; bezbednost kod ove grupe pacijentkinja nije adekvatno ispitana.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena leka Conbriza se ne preporučuje kod žena sa povećanim rizikom od venskih tromboembolijskih događaja. Lek Conbriza je povezan sa povećanim rizikom od venskog tromboembolizma (engl. *venous thromboembolism*, VTE). U kliničkim ispitivanjima, najveći procenat VTE zabeležen je tokom prve godine terapije, sa relativnim rizikom od 2,69 u poređenju sa placebom. Posle 3 godine relativni rizik je bio 1,63, a posle petogodišnjeg perioda ispitivanja relativni rizik iznosio je 1,50; nakon sedmogodišnjeg perioda ispitivanja relativni rizik je bio 1,51 (videti odeljke 4.8 i 5.1). Faktori rizika koji su povezani sa slučajevima VTE u kliničkim ispitivanjima uključivali su: godine starosti, gojaznost, imobilizaciju, hiruršku intervenciju, velike traumatske povrede i malignitet. Primenu leka Conbriza potrebno je prekinuti pre i tokom produžene imobilizacije (npr. tokom perioda oporavka nakon hirurške intervencije, ili tokom dugotrajnog ležanja) i terapiju treba nastaviti samo onda kada pacijentkinja ponovo postane u potpunosti pokretna. Žene koje uzimaju lek Conbriza potrebno je dodatno savetovati da tokom dužih putovanja povremeno ustanu i hodaju.

Bazedoksifen nije ispitivan kod žena u premenopauzi. Bezbednost primene leka kod žena u premenopauzi nije ustanovljena i primena leka se ne preporučuje kod ove populacije.

Proliferacija endometrijuma nije zabeležena. Svako krvarenje iz endometrijuma tokom terapije lekom Conbriza je neočekivano i potrebno ga je u potpunosti ispitati.

Bazedoksifen nije ispitivan kod žena sa vrednostima triglicerida >300 mg/dL (>3,4 mmol/L). Lek može povećati trigliceride u serumu, pa je potreban oprez kod pacijentkinja sa ustanovljenom hipertrigliceridemijom (videti odeljak 5.1).

Bezbednost primene leka Conbriza kod pacijentkinja sa karcinomom dojke nije ispitivana. Nema dostupnih podataka o istovremenoj primeni leka Conbriza sa lekovima koji se koriste u terapiji ranog ili

uznapredovalog karcinoma dojke. Stoga se primena bazedoksifena u terapiji ili prevenciji karcinoma dojke ne preporučuje.

Primena bazedoksifena nije dovoljno procenjivana kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega; u ovoj populaciji lek treba primenjivati sa oprezom.

Kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre površina ispod krive (PIK) bila je povećana 4,3 puta (u proseku) u poređenju sa kontrolnom grupom. Primena leka u ovoj populaciji se ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lek Conbriza sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem netolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U 30-dnevnom ispitivanju bazedoksifen je povećao koncentraciju globulina koji se vezuju za hormone, uključujući globulin koji se veže za kortikosteroide (engl. *corticosteroid-binding globulin*, CBG), globulin koji se veže za polne hormone (engl. *sex hormone-binding globulin*, SHBG) i globulin koji se veže za tiroksin (engl. *thyroxine-binding globulin*, TBG).

Bazedoksifen se metaboliše putem enzima uridindifosfat glukuronoziltransferaze (UGT) u intestinalnom traktu i jetri (videti odeljak 5.2). Metabolizam bazedoksifena se može povećati uz istovremenu primenu supstanci za koje se zna da indukuju UGT, kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin i fenitoin, što potencijalno dovodi do smanjene sistemske koncentracije bazedoksifena.

Bazedoksifen u malom stepenu ili uopšte ne podleže metabolizmu posredovanom citohromima P450 (CYP). Bazedoksifen ne indukuje i ne inhibira aktivnost glavnih CYP izoenzima. *In vitro* podaci ukazuju da nije verovatno da bazedoksifen stupa u interakciju sa istovremeno primenjenim lekovima putem CYP-posredovanog metabolizma.

Nisu zabeležene značajne farmakokinetičke interakcije između bazedoksifena i sledećih lekova: ibuprofen, atorvastatin, azitromicin ili antacidi koji sadrže aluminijum i magnezijum-hidroksid. Na osnovu *in vitro* utvrđenog afiniteta bazedoksifena za vezivanje za proteine plazme, nisu verovatne interakcije leka sa varfarinom, digoksinom i diazepamom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Conbriza se primenjuje isključivo kod žena u postmenopauzi. Kontraindikovana je primena kod žena u reproduktivnom periodu (videti odeljak 4.3). Nema podataka o primeni bazedoksifena kod trudnica. Ispitivanja na kunićima su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Nije poznato da li se bazedoksifen izlučuje u majčino mleko. Lek Conbriza je indikovano za upotrebu samo kod žena u postmenopauzi (videti odeljak 4.3) i ne sme se koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na pacovima su pokazala neželjena dejstva na plodnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Conbriza ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

U kliničkim ispitivanjima, pospanost je zabeležena kao neželjena reakcija i pacijentkinje je potrebno upoznati sa mogućim uticajem na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pacijentkinje mogu iskusiti vizuelne simptome kao što su poremećaj oštine vida ili zamućen vid. Ukoliko se pojave takvi simptomi, pacijentkinje treba da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama koje zahteva preciznu vizuelnu percepciju dok se simptomi ne povuku, ili dok ne dobiju medicinski savet da je bezbedno da to rade.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost primene leka Conbriza procenjivana je u dva multicentrična, duplo slepa, randomizovana klinička ispitivanja faze 3 sa dve kontrolne grupe: placebo i aktivna kontrola. U trogodišnjem ispitivanju terapije osteoporoze praćeno je 7492 žene u postmenopauzi (1886 žena primalo je 20 mg bazedoksifena; 1872 žene primalo je 40 mg bazedoksifena; 1849 žena primalo je raloksifen; 1885 žena primalo je placebo). U dvogodišnjem ispitivanju prevencije osteoporoze praćeno je 1583 žene u postmenopauzi (321 žena primala je 10 mg bazedoksifena; 322 žene primale su 20 mg bazedoksifena; 319 žena primalo je 40 mg bazedoksifena; 311 žena primalo je raloksifen; 310 žena primalo je placebo).

Većina neželjenih reakcija koje su se javile tokom kliničkih ispitivanja bile su blage do umerene i nisu dovele do prekida terapije.

Najčešće neželjene reakcije povezane sa lekom u duplo slepim, randomizovanim kliničkim ispitivanjima bile su naleti vrućine i grčevi u mišićima (uključujući grčeve u nogama).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci o bezbednosti u sledećoj tabeli dobijeni su iz kliničkih studija i spontanom prijavljivanjem nakon stavljanja leka u promet.

Neželjene reakcije su kategorizovane prema sledećoj učestalosti: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost		
Poremećaji nervnog sistema		Pospanost		
Poremećaji oka			Tromboza retinalne vene*	Poremećaji vida/neželjeni događaji na oku [#]
Kardiološki poremećaji				Palpitacije

Klasa sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Vaskularni poremećaji	Naleti vrućine		Tromboza dubokih vena*, površinski tromboflebitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Plućna embolija*	
Gastrointestinalni poremećaji		Suvoća usta		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija, osip, pruritis		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima (uključujući grčeve u nogama)			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Periferni edem			
Ispitivanja		Povećanje koncentracije triglicerida u krvi, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze		

Opis odabranih neželjenih reakcija

*U ispitivanju terapije osteoporoze kod 7492 pacijentkinje koje su procenjivane (prosečna starost = 66 godina), žene koje su lečene bazedoksifenom imale su povišen rizik od venske tromboembolije (tromboze dubokih vena, plućne embolije i tromboze retinalne vene). Učestalost na 1000 žena-godina tokom trogodišnjeg perioda ispitivanja iznosila je 2,86 u grupi koja je dobijala 20 mg bazedoksifena i 1,76 u placebo grupi, a tokom petogodišnjeg perioda ispitivanja iznosila je 2,34 u grupi koja je dobijala 20 mg bazedoksifena i 1,56 u placebo grupi. Učestalost na 1000 žena-godina tokom sedmogodišnjeg perioda ispitivanja iznosila je 2,06 za grupu koja je primala bazedoksifen od 20 mg i 1,36 za placebo grupu. Učestalost VTE bila je najviša tokom prve godine sa relativnim rizikom od 2,69. Nakon 3 godine relativni rizik iznosio je 1,63, a nakon petogodišnjeg perioda ispitivanja relativni rizik iznosio je 1,50. Nakon sedmogodišnjeg perioda ispitivanja, relativni rizik iznosio je 1,51 (videti odeljak 5.1). Takođe se mogu javiti drugi venski tromboembolijski događaji.

#Nakon stavljanja leka u promet, zabeleženi su izveštaji o okularnim neželjenim događajima koji ne uključuju trombozu retinalne vene. Ti izveštaji obuhvataju smanjenu oštrinu vida, zamućen vid, fotopsiju, poremećaj vidnog polja, oslabljen vid, suvoću oka, edem očnog kapka, blefarospazam, bol u oku i oticanje oka. Razlog za ispoljavanje ovih reakcija nije poznat. Ukoliko nastupi neki od okularnih simptoma, pacijentkinjama se savetuje da zatraže medicinsku pomoć.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja ne postoji specifičan antidot i terapija treba da bude simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema, selektivni modulatori estrogenih receptora

ATC šifra: G03XC02

Mehanizam dejstva

Bazedoksifen pripada klasi jedinjenja koja su poznata kao selektivni modulatori estrogenih receptora (engl. *selective estrogen receptors modulators*, SERM). Bazedoksifen deluje i kao agonista i/ili kao antagonist estrogenih receptora, u zavisnosti od vrste ćelija, tkiva i ciljnih gena. Bazedoksifen smanjuje resorpciju kosti i redukuje biohemijske markere koštane razgradnje do njihove vrednosti pre menopauze. Ovi efekti na remodelovanje kostiju dovode do povećanja mineralne gustine kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD), koja doprinosi smanjenju rizika od fraktura. Bazedoksifen primarno deluje kao antagonist estrogenih receptora u tkivu uterusa i dojki.

Klinička efikasnost

Efikasnost bazedoksifena ustanovljena je u dva multicentrična, dvostruko slepa, randomizovana ispitivanja faze 3 sa dve kontrolne grupe: placebo i aktivna kontrola, u trogodišnjem ispitivanju terapije osteoporoze i dvogodišnjem ispitivanju prevencije osteoporoze.

Ispitivanje terapije osteoporoze

U ispitivanju terapije osteoporoze, 7492 žene u postmenopauzi (prosečna starost 66 godina; raspon od 50 do 85 godina i prosečno vreme od menopauze 19,5 godina) primale su bazedoksifen (20 ili 40 mg dnevno), raloksifen (60 mg dnevno) ili placebo u cilju procene incidence novih vertebralnih fraktura tokom 3 godine (trogodišnje osnovno ispitivanje). Trogodišnje osnovno ispitivanje produženo je dva puta dvogodišnjim duplo slepim, placebo kontrolisanim ispitivanjem, što je imalo za rezultat ukupno trajanje terapije do 7 godina (sedmogodišnje ispitivanje). Ukupno 3146 pacijentkinja je nastavilo učešće u prvom dvogodišnjem produžetku ispitivanja (20 mg bazedoksifena: n=1047, 40/20 mg bazedoksifena: n=1041, placebo: n=1058). Doza bazedoksifena od 40 mg smanjena je na dozu od 20 mg nakon perioda od oko 4 godine. Grupa koja je primala raloksifen isključena je iz ispitivanja u prvom dvogodišnjem produžetku. Ukupno 1732 pacijentkinje su nastavile učešće u drugom dvogodišnjem produžetku (20 mg bazedoksifena: n=560, 40/20 mg bazedoksifena: n=582, placebo: n=590). Sve pacijentkinje dobijale su 1200 mg elementarnog kalcijuma i 400 i.j. vitamina D dnevno.

Ovo ispitivanje uključilo je uglavnom pacijentkinje bele rase (87,3%) koje su imale osteoporozu bez vertebralne frakture na početku ispitivanja (BMD T-skor na lumbalnoj kičmi [engl. *lumbar spine*, LS] ili na vratu femura [engl. *femoral neck*, FN] je iznosio između -2,5 i -4,0) ili su imale osteoporozu sa najmanje jednom blagom vertebralnom frakturom. Prosečne vrednosti T-skora za LS i FN na početku ispitivanja iznosile su -2,4 i -1,7.

Postojalo je značajno smanjenje incidence novih vertebralnih fraktura nakon 3 godine terapije sa 20 mg bazedoksifena (42%), 40 mg bazedoksifena (37%) i 60 mg raloksifena (42%) u poređenju sa placebom. Smanjenje incidence vertebralnih fraktura bilo je slično među grupama koje su kao terapiju primale bazedoksifen i raloksifen. Terapijski efekat bio je sličan kod pacijentkinja sa ili bez prevalentnih vertebralnih fraktura (Tabela 1).

Tabela 1: Uticaj bazedoksifena na rizik od vertebralnih fraktura nakon 3 godine terapije

	Broj pacijentkinja		Smanjenje apsolutnog rizika	Smanjenje relativnog rizika (95% interval pouzdanosti)
	20 mg bazedoksifena	placebo		
Ukupan broj pacijentkinja	n=1724	n=1741		
Broj (%) ^a pacijentkinja sa novom vertebralnom frakturom	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^b (11%, 62%)
Pacijentkinje bez frakture na početku ispitivanja	n=757	n=760		
Broj (%) ^a pacijentkinja sa ≥1 nove vertebralne frakture	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^c
Pacijentkinje sa ≥1 frakture na početku ispitivanja	n=967	n=981		
Broj (%) ^a pacijentkinja sa ≥1 nove vertebralne frakture	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^d (6%, 68%)

^a Kaplan-Meier procena stope

^b p-vrednost=0,015

^c p-vrednost=0,22

^d p-vrednost=0,035

Posle 5 godina terapije, incidenca novih vertebralnih fraktura ostala je niža u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (4,49%) u poređenju sa placebom (6,82%) sa smanjenjem relativnog rizika od 36% (p=0,014). Posle 7 godina terapije, incidenca novih vertebralnih fraktura ostala je niža u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (7,64%) u poređenju sa placebom (9,90%) sa smanjenjem relativnog rizika od 30% (p=0,022).

Incidenca nevertebralnih fraktura povezanih sa osteoporozom bila je slična u grupama koje su primale 20 mg bazedoksifena (5,68%), 60 mg raloksifena (5,87%) i placebo (6,26%). U *post-hoc* analizi, određena je desetogodišnja verovatnoća pojave frakture kao indeks rizika od frakture na početku ispitivanja. Srednja 10-godišnja verovatnoća pojave frakture za veliku osteoporotičnu frakturu, za celokupnu populaciju u ispitivanju, iznosila je 11%. Kod pacijentkinja lečenih bazedoksifenom, incidenca fraktura bila je povezana sa rizikom od pojave fraktura na početku ispitivanja: što je rizik od frakture bio viši, to je bila veća korist od terapije bazedoksifenom. Kod pacijentkinja koje su imale 10-godišnju verovatnoću za pojavu frakture veću ili jednaku od 16%, bazedoksifen je bio povezan sa značajnim smanjenjem rizika od pojave svih kliničkih fraktura.

U *post-hoc* analizi, relativni rizik od nevertebralnih fraktura kod pacijentkinja koje su lečene bazedoksifenom smanjivao se sa povećanjem verovatnoće pojave frakture. Kod pacijentkinja sa verovatnoćom pojave frakture većom ili jednakom 20% (n=618), rizik od nevertebralnih fraktura smanjivao

se za 55% (95% interval pouzdanosti: 18-76) kod pacijentkinja lečenih bazedoksifenom, u poređenju sa pacijentkinjama koje su primale placebo.

Povećanje mineralne gustine kostiju lumbalne kičme u grupama koje su primale 20 mg bazedoksifena i 60 mg raloksifena u odnosu na placebo, bilo je značajno nakon 6 meseci (1,02% i 1,29%) i održalo se tokom 3 godine (1,32% i 2,08%, redom). Uticaj bazedoksifena na BMD na drugim delovima skeleta bio je sličan. Povećanje BMD u poređenju sa placeboom ostalo je statistički značajno na svim delovima skeleta tokom 5 godina terapije bazedoksifenom. Posle 7 godina terapije bazedoksifenom, povećanja mineralne gustine kostiju (BMD) ostala su statistički značajna za vrat femura, trohanter i kompletan kuk u poređenju sa placeboom. Povećanje mineralne gustine kostiju lumbalne kičme u odnosu na vrednost na početku ispitivanja nije bilo statistički veće u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena, u odnosu na grupu koja je primala placebo.

Isključivanje iz ispitivanja bilo je potrebno u slučaju pojave prekomernog gubitka koštanog tkiva ili slučajnih vertebralnih fraktura. Takvo isključivanje se statistički značajno češće javljalo u placebo grupi (4,0%) nego u grupama koje su primale 20 mg bazedoksifena (2,8%) ili 60 mg raloksifena (2,1%).

Ispitivanje prevencije osteoporoze

Studija prevencije (1583 pacijentkinje; prosečna starost 58 godina; prosečno vreme od menopauze 11 godina) poredila je uticaj bazedoksifena (10, 20 ili 40 mg dnevno), raloksifena (60 mg dnevno) i placebo na BMD. Sve pacijentkinje su svakodnevno dobijale dodatni kalcijum; većina je dobijala 600 mg kalcijuma (npr. CaltrateTM), dok su neke pacijentkinje dobijale do 1200 mg kalcijuma dnevno. Ovo ispitivanje je uključivalo pacijentkinje kod kojih BMD T-skor lumbalne kičme i vrata femura nije manji od -2,5. Prosečna vrednost T-skora iznosila je od -0,6 do -1,4, u zavisnosti od dela skeleta.

BMD je bio očuvan kod pacijentkinja koje su primale 20 mg bazedoksifena i 60 mg raloksifena, dok je značajan gubitak BMD zabeležen kod pacijentkinja koje su primale placebo. Povećanje BMD lumbalne kičme u grupama koje su primale 20 mg bazedoksifena i 60 mg raloksifena, u poređenju sa placeboom, bilo je značajno nakon 6 meseci (redom, 1,14% i 1,26%) i održalo se tokom 2 godine (redom, 1,41% i 1,49%). Uticaj bazedoksifena na BMD na drugim delovima skeleta bio je sličan.

Klinička bezbednost

Procena histomorfometrije kostiju i koštane razgradnje

U ispitivanju terapije osteoporoze kod 7492 žene u postmenopauzi (prosečna starost = 66 godina), dobijena je 121 biopsija kosti ilijačnog grebena nakon primene fluorohroma kao obeleživača kod pacijentkinja u grupama koje su primale bazedoksifen, raloksifen i placebo (20 mg bazedoksifena = 28; 40 mg bazedoksifena = 29; 60 mg raloksifena = 32; placebo = 32) posle perioda od oko 2 do 3 godine terapije. Histološka procena uzoraka biopsije kostiju pokazala je formiranje normalne lamelarne kosti kod svih pacijentkinja koje su primale terapiju. Osteomalacija, peritrabekularna fibroza ili fibroza koštane srži, ćelijska toksičnost ili kalus nisu bili prisutni u bilo kom uzorku biopsije kosti u bilo kojoj od terapijskih grupa. Histomorfometrijska procena pokazala je normalnu mineralizaciju, koju je karakterisalo prisustvo osteoida normalne debljine, normalno vreme trajanja mineralizacije i stopa apozicije minerala.

U ispitivanju terapije osteoporoze, terapija sa 20 mg bazedoksifena i 60 mg raloksifena dovela je do značajnog smanjenja serumskih markera resorpcije kosti (C-telopeptid) i formiranja kosti (osteokalcin), u poređenju sa placeboom, ukazujući na smanjenje koštane razgradnje. Prosečno smanjenje od preko 25% za C-telopeptid i osteokalcin u poređenju sa vrednostima na početku ispitivanja zabeleženo je kod terapije bazedoksifenom. Slična smanjenja u stopi razgradnje kostiju zabeležena su u ispitivanju prevencije osteoporoze.

Uticaj na metabolizam lipida i kardiovaskularni sistem

U ispitivanju terapije osteoporoze nakon 3 godine terapije, primena 20 mg bazedoksifena i 60 mg raloksifena pokazali su značajno smanjenje ukupnog holesterola u serumu i holesterol lipoproteina male gustine (LDL) i značajno povećanje holesterol lipoproteina velike gustine (HDL) u poređenju sa placeboom. Prosečni procenat promena ukupnog holesterola, LDL holesterola i HDL holesterola u poređenju sa vrednostima na početku

ispitivanja iznosio je -3,75%, -5,36% i 5,10% za 20 mg bazedoksifena i bio je sličan procentima zabeleženim za 60 mg raloksifena. Uticaj na trigliceride u grupama koje su primale 20 mg bazedoksifena i 60 mg raloksifena bio je sličan grupi koja je primala placebo. Lipidni profil je održan tokom svih 7 godina terapije. Terapijski efekat na lipide bio je sličan u ispitivanju prevencije osteoporoze. Klinički značaj ovih promena nije utvrđen.

U ispitivanju terapije osteoporoze na 7492 pacijentkinje (prosečna starost = 66 godina), pacijentkinje lečene bazedoksifenom imale su povišeni rizik od VTE (tromboze dubokih vena, plućne embolije i tromboze retinalne vene) (videti odeljak 4.8). Najviša stopa VTE na 1000 žena-godina zabeležena je tokom prve godine: 4,64 u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,73 u placebo grupi (relativni rizik 2,69). Stopa na 1000 žena-godina nakon 3 godine iznosila je 2,86 u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,76 u placebo grupi (relativni rizik 1,63). Stopa na 1000 žena-godina nakon 5 godina iznosila je 2,34 u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,56 u placebo grupi (relativni rizik 1,50). Stopa na 1000 žena-godina nakon 7 godina iznosila je 2,06 u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,36 mg u placebo grupi (relativni rizik 1,51).

Cerebrovaskularni efekti

U trogodišnjem osnovnom ispitivanju stopa na 1000 žena-godina za ishemični moždani udar bila je slična u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (1,98) i placebo grupi (2,2) i viša u grupi koja je primala 40 mg bazedoksifena (2,72). Stopa na 1000 žena-godina za prolazni ishemični napad (engl. *transient ischemic attacks*, TIA) bila je slična u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (1,1) i placebo grupi (0,88) i viša u grupi koja je primala 40 mg bazedoksifena (1,59).

Nakon 5 godina terapije stopa na 1000 žena-godina za ishemični moždani udar bila je slična u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (1,87) i placebo grupi (2,02). Stopa na 1000 žena-godina za TIA bila je viša za 20 mg bazedoksifena (0,94) u poređenju sa placebom (0,62).

Nakon 7 godina terapije stopa na 1000 žena-godina za ishemični moždani udar bila je ista za grupu koja je primala 20 mg bazedoksifena (1,78) i grupu koja je primala placebo (1,78). Stopa na 1000 žena-godina za prolazni ishemični napad bila je viša u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (0,96) u poređenju sa placebom (0,55).

Uticaj na uterus

U ispitivanju terapije osteoporoze, pregled transvaginalnim ultrazvukom (TVU) pokazao je minimalne promene u debljini endometrijuma posle 2 godine terapije u grupama koje su primale placebo (-0,08 mm, n=131), 20 mg bazedoksifena (-0,07 mm, n=129) i 60 mg raloksifena (0,16 mm, n=110). Posle 3 godine, nije bilo slučajeva karcinoma endometrijuma, a zabeležen je 1 slučaj (0,1%) hiperplazije endometrijuma kod pacijentkinje lečene sa 20 mg bazedoksifena. Zabeležen je 1 slučaj (0,1%) karcinoma endometrijuma, 1 slučaj sarkoma (0,1%) i 1 slučaj (0,1%) hiperplazije endometrijuma kod pacijentkinja lečenih sa 60 mg raloksifena. Zabeležena su 3 slučaja (0,2%) karcinoma endometrijuma i 1 slučaj (0,1%) hiperplazije endometrijuma u placebo grupi. Endometrijalni polipi dijagnostikovani su kod 10 pacijentkinja koje su primale 20 mg bazedoksifena, kod 17 pacijentkinja koje su primale 60 mg raloksifena i kod 11 pacijentkinja koje su primale placebo nakon 36 meseci.

Nakon 5 godina terapije, debljina endometrijuma kod pacijentkinja u grupi koje su primale 20 mg bazedoksifena nije se promenila i ostala je slična onoj u placebo grupi; nisu zabeleženi slučajevi karcinoma endometrijuma kod pacijentkinja koje su primale 20 mg bazedoksifena u poređenju sa 6 slučajeva u placebo grupi ($p < 0,05$).

Nakon 7 godina terapije, debljina endometrijuma kod pacijentkinja u grupi koje su primale 20 mg bazedoksifena nije se promenila i ostala je slična onoj u placebo grupi; nisu zabeleženi slučajevi karcinoma endometrijuma kod pacijentkinja koje su primale 20 mg bazedoksifena u poređenju sa 7 slučajeva u placebo grupi ($p < 0,008$).

U ispitivanju prevencije osteoporoze, nakon 2 godine u odnosu na početak ispitivanja, TVU je pokazao minimalne promene u debljini endometrijuma u placebo grupi (-0,24 mm, n=154), kod pacijentkinja u grupi

koje su primale 20 mg bazedoksifena (-0,06 mm, n=158) i kod pacijentkinja u grupi koje su primale 60 mg raloksifena (0,01 mm, n=154). Nisu zabeleženi slučajevi hiperplazije ili maligniteta endometrijuma kod pacijentkinja lečenih bazedoksifenom ili raloksifenom.

Uticao na dojke

U ispitivanju terapije osteoporozе, incidenca neželjenih događaja koji su povezani sa dojkama nakon 3 godine u bazedoksifen grupi bila je slična onoj u placebo grupi. Zabeleženo je 5 slučajeva karcinoma dojke na 4591 osoba-godina u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (1,09 na 1000), 7 slučajeva karcinoma dojke na 4526 osoba-godina u grupi koja je primala 60 mg raloksifena (1,55 na 1000) i 8 slučajeva karcinoma dojke na 4604 osoba-godina u placebo grupi (1,74 na 1000). Posle 5 godina terapije, zabeleženo je 9 slučajeva karcinoma dojke u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (1,40 na 1000 žena-godina) i 10 slučajeva u placebo grupi (1,56 na 1000 žena-godina). Posle 7 godina terapije, zabeleženo je 13 slučajeva karcinoma dojke u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena (1,78 na 1000 žena-godina) i 11 slučajeva u placebo grupi (1,50 na 1000 žena-godina).

U ispitivanju prevencije osteoporozе, učestalost neželjenih događaja povezanih sa dojkama (osetljivost dojki, bol, karcinom dojke, benigne neoplazme dojke) u grupama koje su primale 20 mg bazedoksifena i 60 mg raloksifena bila je slična onoj kod placebo grupe.

U ispitivanju gustine dojki, kao dodatnom ispitivanju u studiji prevencije osteoporozе, 444 žene u postmenopauzi (prosečna starost = 59 godina) sa osteoporozom iz sve 4 terapijske grupe procenjivane su mamografijom da bi se utvrdile promene u gustini dojki nakon 24 meseca. Prosečne promene u mamografskoj gustini dojke u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena bile su značajno smanjene u odnosu na početak ispitivanja (-1,45 procentnih poena, $p < 0,05$) dok u placebo grupi nisu zabeležene promene (-0,15 procentnih poena).

Uticao na maligne tumore štitaste žlezde i ovarijuma

U ispitivanju terapije osteoporozе na 7492 žene u postmenopauzi (prosečna starost = 66 godina), od 1886 pacijentkinja lečenih bazedoksifenom od 20 mg, nakon 7 godina zabeleženo je 5 slučajeva karcinoma štitaste žlezde (0,69 na 1000), a od 1885 pacijentkinja u placebo grupi zabeležen je jedan slučaj karcinoma štitaste žlezde (0,14 na 1000). Nakon 5 godina terapije, nije bilo slučajeva karcinoma štitaste žlezde u grupi koja je primala 40 mg bazedoksifena.

U ispitivanju terapije osteoporozе na 7492 žene u postmenopauzi (prosečna starost = 66 godina), od 1886 pacijentkinja lečenih bazedoksifenom od 20 mg, nakon 7 godina zabeleženo je 5 slučajeva karcinoma ovarijuma (0,69 na 1000), a od 1885 pacijentkinja u placebo grupi nije bilo slučajeva karcinoma ovarijuma. Nakon 5 godina terapije, zabeležen je jedan slučaj karcinoma ovarijuma u grupi koja je primala 40 mg bazedoksifena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara za bazedoksifen posle višestrukih doza kod zdravih pokretnih žena u postmenopauzi, a koje su ušle u menopauzu prirodnim putem ili su imale bilateralnu ovarijektomiju, sažeto su prikazane u Tabeli 2.

Tabela 2: Srednja vrednost \pm SD farmakokinetičkih parametara bazedoksifena (n=23)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	PIK (ng•h/mL)	CI/F (L/h/kg)
Višestruka doza 20mg/dnevno	6,2 \pm 2,2	1,7 \pm 1,8	28 \pm 11	82 \pm 37	4,1 \pm 1,7

Resorpcija

Bazedoksifen se brzo resorbuje sa t_{max} od oko 2 sata i pokazuje linearno povećanje koncentracija u plazmi za pojedinačne doze od 0,5 mg do 120 mg i za višestruke dnevne doze od 1 mg do 80 mg. Apsolutna biološka raspoloživost bazedoksifena iznosi oko 6%.

Kada su pojedinačne doze od 20 mg bazedoksifena primenjene zajedno sa obrokom bogatim mastima, C_{max} je bio viši za 28%, a PIK za 22%. Dodatno ispitivanje koje je procenjivalo uticaj standardizovanog obroka sa umerenom količinom masti na farmakokinetiku bazedoksifena u stanju ravnoteže pokazalo je povećanje C_{max} od 42% i povećanje PIK od 35% kada je 20 mg bazedoksifena primenjeno sa hranom. Kako se ove promene ne smatraju klinički značajnim, bazedoksifen se može primenjivati sa ili bez obroka.

Distribucija

Posle intravenske primene doze od 3 mg bazedoksifena, volumen distribucije iznosio je $14,7 \pm 3,9$ L/kg. *In vitro*, bazedoksifen se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (98% - 99%).

Biotransformacija

Metabolička raspodela bazedoksifena kod žena u postmenopauzi utvrđena je posle oralne primene 20 mg radio-obebeženog bazedoksifena. Bazedoksifen se obimno metaboliše kod žena. Glukuronidacija je glavni metabolički put. Bazedoksifen malo ili nimalo podleže metabolizmu putem citohroma P450 (CYP). Bazedoksifen-5-glukuronid je glavni metabolit u cirkulaciji. Koncentracije ovog glukuronida su oko 10 puta više od koncentracije nepromenjene aktivne supstance u plazmi.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije za bazedoksifen iznosi oko 30 sati. Koncentracije u stanju ravnoteže postižu se u drugoj nedelji primene leka kada se lek primenjuje jednom dnevno. Prividni oralni klirens bazedoksifena iznosi oko 4 do 5 L/h/kg. Glavni put izlučivanja radio-obebeženog bazedoksifena je feces, a manje od 1% doze eliminiše se urinom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Raspodela pojedinačne doze od 20 mg bazedoksifena poređena je kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre [Child-Pugh klasa A (n=6), B (n=6) i C (n=6)] i pacijentkinja sa normalnom funkcijom jetre (n=18). U proseku, pacijentkinje sa oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje vrednosti PIK od 4,3 puta u poređenju sa kontrolnom grupom. Bezbednost i efikasnost nisu dalje procenjivane kod pacijentkinja sa insuficijencijom jetre. Primena u ovoj populaciji pacijentkinja se ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupni su ograničeni klinički podaci (n=5) kod pacijentkinja sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 50$ mL/min). Kod ovih pacijentkinja primenjena je pojedinačna doza od 20 mg bazedoksifena. Zanimljive količine bazedoksifena bile su eliminisane putem urina. Oštećena funkcija bubrega ima mali uticaj ili ne pokazuje uticaj na farmakokinetiku bazedoksifena, pa nije potrebno prilagođavanje doze.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika pojedinačne doze od 20 mg bazedoksifena procenjivana je u ispitivanju na 26 zdravih žena u postmenopauzi. U proseku, u poređenju sa ženama starosti 51 do 64 godine (n=8), žene starosti 65 do 74 godina (n=8) pokazale su povećanje PIK od 1,5 puta, a žene starosti >75 godina (n=8) pokazale su povećanje PIK od 2,3 puta. Ovom povećanju je najverovatnije doprinela promena funkcije jetre koja je u vezi sa godinama starosti. Prilagođavanje doze zasnovano na godinama starosti nije potrebno.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bazedoksifena nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji.

Rasa

Nisu primećene farmakokinetičke razlike u odnosu na etničku pripadnost.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima na kunićima, pri dozama toksičnim za majku od $\geq 0,5$ mg/kg/dnevno (1,5 puta višim od izloženosti kod ljudi) javljao se abortus, a kod fetusa povećana incidenca anomalija srca (defekt septuma komore) i skeletnog sistema (odložena osifikacija, deformacije ili defekti kostiju, primarno kičme i lobanje). Primena doza toksičnih za majku ≥ 1 mg/kg/dnevno ($\geq 0,3$ puta od izloženosti kod ljudi) kod pacova dovela je do smanjenog broja živih fetusa i/ili smanjenja telesne mase fetusa. Nisu zabeležene anomalije u razvoju fetusa.

Ženkama pacova davane su dnevne doze od 0,3 do 30 mg/kg (0,03 do 8 puta većim od izloženosti kod ljudi) pre i tokom parenja sa netretiranim mužjacima. U svim grupama ženki kojima je davan bazedoksifen zabeležena su neželjena dejstva na menstrualni ciklus i plodnost.

Uticaj terapije bazedoksifenom na kosti, uterus i mlečnu žlezdu procenjena je kod pacova sa ovarijektomijom (0,15 do 1,5 mg/kg/dnevno) i kod nečovekolikih primata [*Cynomolgus macaques*] (0,2 do 25,0 mg/kg/dnevno). Kod pacova, terapija bazedoksifenom tokom perioda od oko jedne godine parcijalno je sprečila efekte ovarijektomije na brojne skeletne parametre (sadržaj minerala u kostima, gustinu minerala u kostima i građu kostiju). Pored toga, težina uterusa bila je smanjena u poređenju sa netretiranim životinjama, dok je histološka procena pokazala malu razliku ili uopšte nije pokazala razliku u poređenju sa netretiranim kontrolnim grupama. Kod majmuna, terapija bazedoksifenom tokom 18 meseci dovela je do parcijalnog očuvanja kompaktne i suđeraste koštane mase, na osnovu BMD merenja. Parcijalno očuvanje koštane mase postignuto je smanjenjem razgradnje kostiju čije je povećanje indukovano ovarijektomijom, a što je procenjeno na osnovu biohemijskih markera razgradnje kostiju i histomorfometrijskih indikatora izmerenih na suđerastoj i kompaktnoj kosti. Kod obe vrste, primena bazedoksifena nije imala štetan uticaj na kvalitet kostiju. Kao što su pokazali rezultati kod glodara, terapija bazedoksifenom kod nečovekolikih primata rezultirala je atrofijom uterusa i mlečne žlezde bez drugih histoloških razlika u odnosu na netretirane životinje.

Ispitivanja ponovljenih doza kod glodara sa normalnim ciklusom i *Cynomolgus* majmuna pokazala su značajnu stimulaciju rasta folikula jajnika bez ovulacije, što je vodilo do nastanka delimično hemoragičnih ovarijalnih cisti i značajno povišenih nivoa estradiola. Ovo farmakološko dejstvo bazedoksifena se takođe može očekivati kod žena u premenopauzi, ali se smatra klinički irelevantnim kod žena u postmenopauzi.

U ispitivanjima karcinogenosti na transgenim miševima koja su trajala 6 meseci zabeležena je povećana incidenca benignih tumora granuloznih ćelija jajnika kod ženki miševa kojima je davano 150 ili 500 mg/kg/dnevno. Sistemska izloženost (PIK) bazedoksifenu u ovim grupama bila je 35 i 69 puta viša u odnosu na onu kod žena u postmenopauzi koje su primale 20 mg/dnevno bazedoksifena tokom 14 dana.

U ispitivanju karcinogenosti na pacovima u trajanju od 2 godine zabeležena je povećana incidenca benignih tumora granuloznih ćelija jajnika kod ženki pacova pri koncentracijama u hrani od 0,03 i 0,1%. Sistemska izloženost (PIK) bazedoksifenu u ovim grupama bila je viša 2,6 i 6,6 puta u odnosu na onu kod žena u postmenopauzi koje su primale 20 mg/dnevno bazedoksifena tokom 14 dana.

Zabeleženi benigni tumori granuloznih ćelija jajnika kod ženki miševa i pacova kojima je davan bazedoksifen predstavljaju efekat karakterističan za celu grupu lekova SERM, i vezani su za njegovu farmakologiju kod glodara kada oni dobijaju terapiju tokom svog reproduktivnog doba, dok su jajnici funkcionalni i odgovaraju na hormonsku stimulaciju.

Bazedoksifen nije bio genotoksičan ili mutagen u nizu testova, uključujući *in vitro* test bakterijske reverzne mutacije, *in vitro* test brze mutacije ćelija sisara na lokusu za timidin kinazu (TK \pm) u L5178Y ćelijama limfoma miša, *in vitro* test aberacije hromozoma na ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO) i *in vivo* test na mikronukleusima miševa.

Bazedoksifen je prouzrokovao kortikomedularnu nefrokalcinozu i pojačao spontanu hroničnu progresivnu nefropatiju (engl. *chronical progressive nephropathy*, CPN) kod mužjaka pacova. Parametri urina bili su patološki izmenjeni. U dugoročnim ispitivanjima zabeleženi su tumori bubrega (adenomi i karcinomi) kod svih ispitivanih doza, verovatno kao posledica ovog hroničnog oštećenja funkcije bubrega. U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti na pacovima, bazedoksifen, primenjen oralno putem hrane u dozama od 0; 0,003%; 0,01%; 0,03% ili 0,1%, doveo je do oko 0,6 do 23 puta veće izloženosti, zasnovane na površini tela (mg/m^2) u odnosu na kliničke doze od 20 mg kod mužjaka. Kod ženki je izloženost zasnovana na površini tela (mg/m^2) bila od 0,9 do 31 puta veća u odnosu na kliničke doze od 20 mg. Pošto hronična progresivna nefropatija i kortikomedularna nefrokalcinozna predstavljaju nefropatije koje su specifične za pacove, za ove nalaze se pretpostavlja da nisu relevantni za ljude.

U 18-mesečnom ispitivanju efikasnosti u pogledu delovanja na kosti starih *Cynomolgus* majmuna sa ovarijektomijom, bazedoksifen primenjen oralno majmunima u dozama od 0; 0,2; 0,5; 1; ili 25 mg/kg/dnevno, je doveo do oko 0,2 do 24 puta veće izloženosti zasnovane na površini tela (mg/m^2) u poređenju sa kliničkom dozom od 20 mg. U ovom ispitivanju zabeleženi su karcinomi ćelija bubrega. Ovi tumori se smatraju spontanim karcinomima ćelija bubrega za koje je poznato da se javljaju kod nečovekolikih primata i nije verovatno da su relevantni za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Skrob, preželatizovani (kukuruzni)
Celuloza, mikrokristalna (PH 101)
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Laktoza, monohidrat
Natrijum-laurilsulfat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat
Askorbinska kiselina

Film:

Opadry White (YS-1-18202A): hipromeloza, titan-dioksid (E171), makrogol 400
Opadry Clear (YS-1-19025A): hipromeloza, makrogol 400

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/Aclar/PVC/Al folije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadži jedan blister od PVC/Aclar/PVC/Al folije sa 28 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-05053-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.05.2012.

Datum obnove dozvole: 19.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2018.