

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CONBRIZA 20 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Bazedoxifenacetat, entsprechend 20 mg Bazedoxifen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 142,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Weiß bis cremefarbene kapselförmige Filmtablette, auf einer Seite gekennzeichnet mit „WY20“. Die Tablette ist etwa 1,5 cm lang.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CONBRIZA ist zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko indiziert. Gezeigt wurde eine signifikante Verminderung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen; die Wirksamkeit gegen Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen.

Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen CONBRIZA und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Estrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von CONBRIZA ist 1 Tablette einmal täglich, die zu einer beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Dosen über 20 mg werden nicht empfohlen, da eine höhere Wirksamkeit nicht belegt ist und höhere Dosen mit zusätzlichen Risiken einhergehen können (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Nahrungsergänzung mit Calcium und/ oder Vitamin D wird empfohlen, sofern die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bazedoxifen wurde bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht ausreichend untersucht; die Anwendung sollte bei diesen Patientinnen nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eine Dosisanpassung ist bei Patientinnen mit leicht bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Sicherheit und Wirksamkeit von Bazedoxifen wurden bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht; die Anwendung bei diesen Patientinnen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Ältere Patientinnen*

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von CONBRIZA bei Kindern und Jugendlichen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankungen, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retinavenenthrombose.

CONBRIZA ist nur für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen bestimmt. Bazedoxifen darf nicht von gebärfähigen Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Nicht abgeklärte Uterusblutung.

Patientinnen mit Anzeichen oder Symptomen eines Endometriumkarzinoms; die sichere Anwendung in dieser Patientengruppe wurde nicht ausreichend untersucht.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von CONBRIZA wird bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse nicht empfohlen. CONBRIZA ist mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolie (VTE) verbunden. In klinischen Studien wurde mit einem relativen Risiko von 2,69 gegenüber Placebo die höchste VTE-Rate während des ersten Behandlungsjahres beobachtet. Nach 3 Jahren betrug das relative Risiko 1,63 und nach einer Studiendauer von 5 Jahren 1,50; nach 7 Jahren betrug das relative Risiko 1,51 (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Zu den Risikofaktoren, die in den klinischen Studien mit Fällen einer VTE assoziiert waren, gehörten: fortgeschrittenes Alter, Adipositas, Immobilisierung, Operation, schweres Trauma und maligne Erkrankungen. CONBRIZA sollte vor und während längerer Immobilisierung (z. B. nach einer Operation, bei längerer Bettruhe) abgesetzt werden; die Behandlung sollte erst nach vollständiger Wiederherstellung der Mobilität der Patientin wieder aufgenommen werden. Weiterhin sollte Frauen, die CONBRIZA einnehmen, geraten werden, bei längeren Reisen regelmäßig umherzugehen.

Bazedoxifen wurde bei prämenopausalen Frauen nicht untersucht. Da die Sicherheit bei prämenopausalen Frauen nicht ermittelt wurde, wird die Anwendung bei diesen Frauen nicht empfohlen.

Es gibt keine Anzeichen für eine Proliferation des Endometriums. Jede unter der Behandlung mit CONBRIZA auftretende Uterusblutung ist unerwartet und bedarf einer vollständigen Abklärung.

Bazedoxifen wurde bei Frauen mit Triglyzeridspiegeln  $> 300 \text{ mg/dl}$  ( $> 3,4 \text{ mmol/l}$ ) nicht untersucht. Da es zu einer Erhöhung der Serumtriglyzeridspiegel führen kann, sollte es bei Patientinnen mit bekannter Hypertriglyzeridämie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit von CONBRIZA wurde bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht untersucht. Daten zur gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln zur Behandlung von Brustkrebs im Früh- oder fortgeschrittenen Stadium liegen nicht vor. Deshalb wird Bazedoxifen zur Behandlung oder zur Prävention von Brustkrebs nicht empfohlen.

Bazedoxifen wurde bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht ausreichend untersucht, daher sollte es bei diesen Patientinnen mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion war die *area under the curve* (AUC) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe durchschnittlich um das 4,3-Fache erhöht. Eine Anwendung bei diesen Patientinnen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

CONBRIZA enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als  $1 \text{ mmol}$  Natrium ( $23 \text{ mg}$ ) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer Studie über 30 Tage führte Bazedoxifen zu einer Erhöhung der Konzentration von hormonbindendem Globulin, einschl. Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG), Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Thyroxin-bindendem Globulin (TBG).

Bazedoxifen wird durch Enzyme des Typs Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) im Verdauungstrakt und in der Leber verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Der Metabolismus von Bazedoxifen kann durch gleichzeitige Anwendung von Substanzen gesteigert werden, die bekanntermaßen UGTs induzieren, wie z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin, wodurch es möglicherweise zu erniedrigten systemischen Konzentrationen von Bazedoxifen kommt.

Bazedoxifen unterliegt praktisch keinem Cytochrom-P450 (CYP)-vermittelten Metabolismus. Die Aktivitäten der wichtigsten CYP-Isoenzyme werden durch Bazedoxifen weder induziert noch gehemmt. In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass eine Interaktion von Bazedoxifen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln über einen CYP-vermittelten Metabolismus unwahrscheinlich ist.

Es gab keine signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Bazedoxifen und den folgenden Arzneimitteln: Ibuprofen, Atorvastatin, Azithromycin oder einem Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazidum. Auf Grundlage der In-vitro-Plasmaproteinbindungs-Charakteristik von Bazedoxifen sind Wechselwirkungen mit Warfarin, Digoxin und Diazepam unwahrscheinlich.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

CONBRIZA ist nur für die Anwendung bei Frauen nach der Menopause bestimmt. Es ist bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine Daten über die Anwendung von Bazedoxifen bei schwangeren Frauen vor. Studien an Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bazedoxifen in die Muttermilch ausgeschieden wird. CONBRIZA ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3) und es sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

## Fertilität

Studien an Ratten zeigten schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CONBRIZA hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In klinischen Studien wurde Schläfrigkeit als eine Nebenwirkung berichtet. Die Patientinnen sollten über die mögliche Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgeklärt werden.

Bei den Patientinnen kann es zu Sehstörungen kommen, wie z. B. Beeinträchtigung der Sehschärfe oder verschwommenes Sehen. Wenn derartige Symptome auftreten, sollten die Patientinnen so lange keine Fahrzeuge fahren und keine Maschinen bedienen, die eine einwandfreie visuelle Wahrnehmung erfordern, bis die Symptome verschwunden sind oder bis sie ärztlich beraten wurden, dass keine Gefährdung besteht.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von CONBRIZA wurde in zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo- und Verum-kontrollierten Phase-III-Studien untersucht: 7 492 auswertbare postmenopausale Frauen in einer 3-jährigen Osteoporosetherapiestudie (1 886 Frauen erhielten 20 mg und 1 872 Frauen 40 mg Bazedoxifen; 1 849 Frauen erhielten Raloxifen; 1 885 Frauen erhielten Placebo), und 1 583 auswertbare postmenopausale Frauen in einer 2-jährigen Osteoporosepräventions-Studie (321 Frauen erhielten 10 mg, 322 Frauen 20 mg und 319 Frauen 40 mg Bazedoxifen; 311 Frauen erhielten Raloxifen; 310 Frauen erhielten Placebo).

Die Mehrzahl der in den klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig schwer und führten nicht zu einem Behandlungsabbruch.

Die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen in doppelblinden, randomisierten Studien waren Hitzewallungen und Muskelkrämpfe (einschließlich Krämpfe in den Beinen).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten in der folgenden Tabelle stammen sowohl aus klinischen Studien als auch aus den Spontanmeldungen nach der Zulassung.

Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Häufigkeiten eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		
Erkrankungen des Nervensystems		Schläfrigkeit		
Augenerkrankungen			Retinavenenthrombose*	Sehstörungen/ Augenerkrankungen <sup>#</sup>
Herzerkrankungen				Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen		Tiefe Venenthrombose*, oberflächliche Thrombophlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Ausschlag, Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe (einschl. Krämpfe in den Beinen)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem			
Untersuchungen		Erhöhte Triglyzerid-Blutwerte, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht		

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

\*In der Osteoporosetherapie-Studie mit 7 492 auswertbaren Patientinnen (Durchschnittsalter = 66 Jahre) hatten die mit Bazedoxifen behandelten Frauen ein erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Retinavenenthrombose). Bezogen auf die Studiendauer von 3 Jahren betrug die Rate pro 1 000 Frauenjahre in der 20-mg-Bazedoxifengruppe 2,86 und in der Placebogruppe 1,76, und bezogen auf die Studiendauer von

5 Jahren betrug sie in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,34 und in der Placebo-Gruppe 1,56. Bezogen auf die Studiendauer von 7 Jahren betrug die Rate pro 1 000 Frauenjahre in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,06 und in der Placebo-Gruppe 1,36. Die VTE-Rate war mit einem relativen Risiko von 2,69 im 1. Jahr am höchsten. Nach 3 Jahren betrug das relative Risiko 1,63 und nach einer Studiendauer von 5 Jahren 1,50. Nach einer Studiendauer von 7 Jahren betrug das relative Risiko 1,51 (siehe Abschnitt 5.1). Andere venöse thromboembolische Ereignisse sind ebenfalls möglich.

#Nach der Markteinführung wurde, außer über Retinavenenthrombose, über weitere Fälle von Augenerkrankungen berichtet. Diese Berichte schließen ein: verminderte Sehschärfe, verschwommenes Sehen, Photopsie, Sehfelddefekt, Sehschwäche, trockenes Auge, Lidödem, Lidkrampf, Augenschmerz und Augenschwellung. Die Ursache dieser Ereignisse ist nicht geklärt. Den Patientinnen sollte geraten werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Beschwerden am Auge auftreten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Im Fall einer Überdosierung gibt es kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung sollte daher symptomatisch erfolgen.

# **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren  
ATC-Code: G03XC02

#### Wirkmechanismus

Bazedoxifen gehört zu einer Klasse von Verbindungen, die als selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) bekannt sind. In Abhängigkeit vom Zell- und Gewebetyp und den Zielgenen verhält sich Bazedoxifen als Estrogenrezeptor-Agonist und/ oder -Antagonist. Bazedoxifen vermindert die Knochenresorption und senkt die Spiegel biochemischer Marker des Knochenumbaus auf das prämenopausale Niveau. Diese Wirkungen auf den Knochenumbau führen zu einer Erhöhung der Knochendichte (*bone mineral density*, BMD), was wiederum zu einer Verminderung des Frakturrisikos beiträgt. In Uterus- und Brustgewebe verhält sich Bazedoxifen primär als Estrogenrezeptor-Antagonist.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Bazedoxifen wurde in zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo- und Verum-kontrollierten Phase-III-Studien nachgewiesen: einer 3-jährigen Osteoporosetherapie-Studie und einer 2-jährigen Osteoporosepräventions-Studie.

#### *Osteoporosetherapie-Studie*

In der Osteoporosetherapie-Studie erhielten 7 492 postmenopausale Frauen (Durchschnittsalter 66 Jahre; mit einer Spanne von 50 bis 85 Jahren und einer durchschnittlichen Zeit von 19,5 Jahren seit der Menopause) Bazedoxifen (20 oder 40 mg täglich), Raloxifen (60 mg täglich) oder Placebo, um die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen über einen Zeitraum von 3 Jahren zu ermitteln (3-jährige Hauptstudie). Die 3-jährige Hauptstudie wurde zweimal um jeweils 2-jährige doppelblinde,

placebokontrollierte Studienphasen verlängert, was insgesamt eine Behandlungsdauer von bis zu 7 Jahren ergab (7-Jahres-Studie). Insgesamt 3 146 Patientinnen setzten ihre Teilnahme an der Studie in der ersten 2-jährigen Verlängerung fort (Bazedoxifen 20 mg: n = 1 047, Bazedoxifen 40/20 mg: n = 1 041, Placebo: n = 1 058). Die Bazedoxifen-Dosis von 40 mg wurde nach etwa 4 Jahren auf eine Dosis von 20 mg abgesenkt. Die Raloxifen-Gruppe wurde während der ersten 2-jährigen Verlängerung beendet. Insgesamt 1 732 Patientinnen setzten ihre Teilnahme an der Studie in der zweiten 2-jährigen Verlängerung fort (Bazedoxifen 20 mg: n = 560, Bazedoxifen 40/20 mg: n = 582, Placebo: n = 590). Alle Patientinnen sollten täglich 1 200 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D erhalten.

In diese Studie waren größtenteils Kaukasierinnen (87,3 %) eingeschlossen, die entweder an Osteoporose erkrankt waren, ohne dass es bereits zu Wirbelkörperfrakturen gekommen war (BMD-T-Score für Lendenwirbelsäule [LWS] oder Oberschenkelhals zwischen -2,5 und -4,0), oder die an Osteoporose erkrankt waren und vor Studieneinschluss mindestens eine leichte Wirbelkörperfraktur erlitten hatten. Die Ausgangswerte der mittleren T-Scores für LWS und Oberschenkelhals lagen bei -2,4 bzw. -1,7.

Die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war nach 3-jähriger Therapie mit 20 mg Bazedoxifen (42 %), 40 mg Bazedoxifen (37 %) und 60 mg Raloxifen (42 %) im Vergleich zu Placebo signifikant vermindert. Die Abnahme der Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen war in den Bazedoxifen- und Raloxifen-Behandlungsgruppen ähnlich. Der Behandlungseffekt war bei den Patientinnen mit und ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen ähnlich (Tabelle 1).

Tabelle 1: Wirkung von Bazedoxifen auf das Risiko von Wirbelkörperfrakturen nach 3-jähriger Therapie

	Anzahl der Patientinnen Bazedoxifen 20 mg	Placebo	Absolute Risiko- reduktion	Relative Risiko- reduktion (95%-KI)
Gesamtzahl der Patientinnen	n = 1 724	n = 1 741		
Anzahl (%) <sup>a</sup> der Patientinnen mit neuen Wirbelkörperfrakturen	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % <sup>b</sup> (11 %, 62 %)
Patientinnen ohne vorbestehende Fraktur	n = 757	n = 760		
Anzahl (%) <sup>a</sup> der Patientinnen mit $\geq 1$ neuen Wirbelkörperfraktur	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % <sup>c</sup>
Patientinnen mit $\geq 1$ vorbestehenden Fraktur	n = 967	n = 981		
Anzahl (%) <sup>a</sup> der Patientinnen mit $\geq 1$ neuen Wirbelkörperfraktur	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % <sup>d</sup> (6 %, 68 %)

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-Schätzer

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

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

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

Nach einer Behandlungsdauer von 5 Jahren blieb die Häufigkeit von neuen Wirbelkörperfrakturen mit einer relativen Risikoreduktion von 36 % (p = 0,014) in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe niedriger (4,49 %) als unter Placebo (6,82 %).

Nach einer Behandlungsdauer von 7 Jahren blieb die Häufigkeit von neuen Wirbelkörperfrakturen mit einer relativen Risikoreduktion von 30 % (p = 0,022) in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe niedriger (7,64 %) als unter Placebo (9,90 %).



Die Inzidenz von Osteoporose-bedingten nicht-vertebralen Frakturen war in der 20-mg-Bazedoxifen- (5,68 %), der 60-mg-Raloxifen- (5,87 %) und der Placebo-Gruppe (6,26 %) ähnlich. In einer Post-hoc-Analyse wurde die 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit als Kennzahl des Ausgangs-Frakturrisikos bestimmt. Die mittlere 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit einer bedeutenden Osteoporosefraktur lag für die gesamte Studienpopulation bei 11 %. Bei mit Bazedoxifen behandelten Patientinnen stand die Häufigkeit von Frakturen in Beziehung zum Ausgangs-Frakturrisiko: je höher das Frakturrisiko, um so größer der Nutzen der Bazedoxifenbehandlung. Bei Patientinnen mit einer 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit von 16 % und darüber führte Bazedoxifen zu einer signifikanten Senkung des Risikos aller klinischen Frakturen.

In einer Post-hoc-Analyse nahm das relative Risiko von nicht-vertebralen Frakturen bei den mit Bazedoxifen behandelten Patientinnen mit steigender Frakturwahrscheinlichkeit ab. Bei Patientinnen mit einer Frakturwahrscheinlichkeit von 20 % und darüber (n = 618) wurde das Risiko von nicht-vertebralen Frakturen bei den mit Bazedoxifen behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo um 55 % (95%-KI: 18 bis 76) gesenkt.

Die Zunahme der Knochendichte der LWS war unter 20 mg Bazedoxifen und 60 mg Raloxifen im Vergleich zu Placebo nach 6 Monaten signifikant (1,02 % bzw. 1,29 %) und blieb bis nach 3 Jahren erhalten (1,32 % bzw. 2,08 %). Die Wirkung von Bazedoxifen auf die Knochendichte in anderen Skelettregionen war ähnlich. Die Zunahme der Knochendichte blieb während der gesamten 5-jährigen Bazedoxifen-Behandlung in allen Skelettregionen gegenüber Placebo statistisch signifikant. Nach 7-jähriger Behandlung mit Bazedoxifen blieb die Zunahme der Knochendichte von Oberschenkelhals, Trochanter und gesamter Hüfte gegenüber Placebo statistisch signifikant. Die Zunahme der Knochendichte der LWS gegenüber dem Ausgangswert war nach 7 Jahren in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe statistisch nicht größer als in der Placebo-Gruppe.

Bei übermäßigem Knochenverlust oder inzidenten Wirbelkörperfrakturen war vorgesehen, dass die Teilnehmer die Studie abbrechen. Zu solch einem Abbruch kam es statistisch signifikant häufiger in der Placebo-Gruppe (4,0 %) als in der 20-mg-Bazedoxifen- (2,8 %) oder der 60-mg-Raloxifen-Gruppe (2,1 %).

#### *Osteoporosepräventions-Studie*

Die Präventionsstudie (1 583 Patientinnen, Durchschnittsalter: 58 Jahre; durchschnittliche Zeit seit der Menopause: 11 Jahre) verglich die Wirkung von Bazedoxifen (10, 20 oder 40 mg täglich), Raloxifen (60 mg täglich) und Placebo auf die Knochendichte. Alle Patientinnen erhielten zusätzlich Calcium; die meisten 600 mg (z. B. Caltrate™), einige bis zu 1 200 mg täglich. In diese Studie waren Patientinnen mit einem BMD-T-Score von mindestens -2,5 für LWS bzw. Oberschenkelhals eingeschlossen. Der mittlere T-Score lag, abhängig von der Skelettregion, zwischen -0,6 und -1,4.

Die Knochendichte blieb bei den Patientinnen, die mit 20 mg Bazedoxifen bzw. 60 mg Raloxifen behandelt wurden, erhalten, während bei Patientinnen, die Placebo erhielten, eine signifikante Abnahme der Knochendichte beobachtet wurde. Die Zunahme der Knochendichte der LWS war in der 20-mg-Bazedoxifen- und 60-mg-Raloxifen-Gruppe im Vergleich zu Placebo nach 6 Monaten signifikant (1,14 % bzw. 1,26 %) und blieb bis nach 2 Jahren erhalten (1,41 % bzw. 1,49 %). Die Wirkung von Bazedoxifen auf die Knochendichte in anderen Skelettregionen war ähnlich.

#### Klinische Sicherheit

##### *Beurteilung von Knochenhistomorphometrie und Knochenumbau*

In der Osteoporosetherapie-Studie mit 7 492 postmenopausalen Frauen (Durchschnittsalter = 66 Jahre) wurden nach etwa 2- oder 3-jähriger Therapie und Verabreichung von Fluorochrom-Markern 121 Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm von Patientinnen in den Bazedoxifen-, Raloxifen- und Placebo-Gruppen (20 mg Bazedoxifen = 28; 40 mg Bazedoxifen = 29; 60 mg Raloxifen = 32; Placebo = 32) entnommen. Die histologische Beurteilung der Knochenbiopsien aller Behandlungsgruppen zeigte die Bildung normalen Lamellenknochens bei allen behandelten Patientinnen. Es gab in keiner der Knochenbiopsieproben der verschiedenen Behandlungsgruppen Anzeichen für Osteomalazie,

peritrabekuläre oder Markfibrose, Zelltoxizität oder Geflechtknochen. Die histomorphometrische Beurteilung zeigte eine normale Mineralisierung, erkennbar anhand einer normalen Osteoiddicke, normal verzögerter Mineralisierung und normaler Mineralappositionsrate.

In der Osteoporosetherapie-Studie führten die 20-mg-Bazedoxifen- und die 60-mg-Raloxifen-Therapien im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Serummarker der Knochenresorption (C-Telopeptid) und Knochenbildung (Osteocalcin), was auf eine Verringerung des Knochenumbaus hindeutet. Mittlere Absenkungen um mehr als 25% der Ausgangswerte von C-Telopeptid und Osteocalcin wurden bei der Bazedoxifen-Therapie beobachtet. Ein ähnlicher Rückgang der Knochenumbaurate wurde in der Osteoporosepräventions-Studie beobachtet.

#### *Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel und das Herz-Kreislauf-System*

In der Osteoporosetherapie-Studie kam es unter Bazedoxifen (20 mg) und Raloxifen (60 mg) nach 3-jähriger Therapie zu einer gegenüber Placebo signifikanten Abnahme des Serum-Gesamt- und *Low-density-lipoprotein* (LDL)-Cholesterins und einem signifikanten Anstieg des *High-density-lipoprotein* (HDL)-Cholesterins. Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber den Ausgangswerten von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin betrugen bei Anwendung von 20 mg Bazedoxifen -3,75 %, -5,36 % bzw. 5,10 %. Ähnliche Änderungen wurden bei Anwendung von 60 mg Raloxifen beobachtet. Die Wirkung auf Triglyzeride war in den 20-mg Bazedoxifen- und 60-mg-Raloxifen-Gruppen ähnlich wie unter Placebo. Dieses Fettstoffwechselprofil blieb während der 7 Behandlungsjahre unverändert. Die Auswirkungen der Behandlung auf die Lipide waren in der Osteoporosepräventions-Studie ähnlich. Die klinische Relevanz dieser Änderungen wurde nicht ermittelt.

In der Osteoporosepräventions-Studie mit 7 492 Patientinnen (Durchschnittsalter = 66 Jahre) hatten die mit Bazedoxifen behandelten Frauen ein erhöhtes VTE-Risiko (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Thrombose der Retinavenen) (siehe Abschnitt 4.8). Die höchste VTE-Rate pro 1 000 Frauenjahre des Follow-up wurde im 1. Jahr beobachtet: 4,64 in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe und 1,73 in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 2,69). Die Rate pro 1 000 Frauenjahre nach 3 Jahren betrug in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,86 und 1,76 in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 1,63). Die Rate pro 1 000 Frauenjahre nach 5 Jahren betrug in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,34 und 1,56 in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 1,50). Nach 7 Jahren betrug die Rate pro 1 000 Frauenjahre in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 2,06 und 1,36 in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 1,51).

#### *Zerebrovaskuläre Effekte*

In der 3-jährigen Hauptstudie war die Rate pro 1 000 Frauenjahre für ischämische Schlaganfälle in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe (1,98) ähnlich wie in der Placebo-Gruppe (2,2) und höher in der 40-mg-Bazedoxifen-Gruppe (2,72). Die Rate pro 1 000 Frauenjahre für transitorische ischämische Attacken (TIA) war in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe (1,1) ähnlich wie in der Placebo-Gruppe (0,88) und in der 40-mg-Bazedoxifen-Gruppe höher (1,59).

Nach 5-jähriger Behandlung war die Rate pro 1 000 Frauenjahre für ischämische Schlaganfälle in der 20-mg-Bazedoxifen- (1,87) und der Placebo-Gruppe (2,02) ähnlich. Die Rate pro 1 000 Frauenjahre für TIA war in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe höher (0,94) als unter Placebo (0,62).

Nach 7-jähriger Behandlung war die Rate pro 1 000 Frauenjahre für ischämische Schlaganfälle in der 20-mg-Bazedoxifen- (1,78) und der Placebo-Gruppe (1,78) gleich. Die Rate pro 1 000 Frauenjahre für TIA war in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe höher (0,96) als unter Placebo (0,55).

#### *Wirkungen auf den Uterus*

In der Osteoporosetherapie-Studie ergaben transvaginale Ultraschalluntersuchungen (TVU) nach 2 Jahren minimale Änderungen der Endometriumdicke in den mit Placebo (-0,08 mm, n = 131), 20 mg Bazedoxifen (-0,07 mm, n = 129) und 60 mg Raloxifen (0,16 mm, n = 110) behandelten Gruppen. Nach 3 Jahren gab es keinen Fall von Endometriumkarzinom und einen Fall (0,1%) von Endometriumhyperplasie bei Patientinnen, die mit 20 mg Bazedoxifen behandelt wurden. Es gab einen Fall (0,1%) von Endometriumkarzinom, einen Fall (0,1%) von Sarkom und einen Fall (0,1%) von

Endometriumhyperplasie bei den Patientinnen, die mit 60 mg Raloxifen behandelt wurden. Es gab 3 Fälle (0,2%) von Endometriumkarzinom und einen Fall (0,1%) von Endometriumhyperplasie in der Placebo-Gruppe. Polypen des Endometriums waren nach 36 Monaten bei 10 Patientinnen in der 20-mg-Bazedoxifen-, bei 17 Patientinnen in der 60-mg-Raloxifen- und bei 11 Patientinnen in der Placebo-Gruppe diagnostiziert worden.

Nach 5-jähriger Behandlung änderte sich die Dicke des Endometriums in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe nicht und blieb ähnlich wie unter Placebo; in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe traten keine Fälle von Endometriumkarzinom auf, verglichen mit 6 Fällen in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,05$ ).

Nach 7-jähriger Behandlung änderte sich die Dicke des Endometriums in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe nicht und blieb ähnlich wie unter Placebo; in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe traten keine Fälle von Endometriumkarzinom auf, verglichen mit 7 Fällen in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,008$ ).

In der Osteoporosepräventions-Studie ergaben TVU nach 2 Jahren gegenüber den Ausgangswerten minimale Änderungen der Endometriumdicke in den mit Placebo (-0,24 mm,  $n = 154$ ), 20 mg Bazedoxifen (-0,06 mm,  $n = 158$ ) und 60 mg Raloxifen (0,01 mm,  $n = 154$ ) behandelten Gruppen. Bei keiner der mit Bazedoxifen oder Raloxifen behandelten Patientinnen wurde eine Hyperplasie oder maligne Veränderung des Endometriums identifiziert.

#### *Wirkungen auf die Brust*

In der Osteoporosetherapie-Studie war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen an der Brust nach 3 Jahren in der Bazedoxifen-Gruppe ähnlich wie in der Placebo-Gruppe. In der Follow-up-Zeit gab es in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe 5 Fälle von Brustkrebs pro 4 591 Personenjahre (1,09 pro 1 000), in der 60-mg-Raloxifen-Gruppe 7 Fälle von Brustkrebs pro 4 526 Personenjahre (1,55 pro 1 000) und in der Placebogruppe 8 Fälle von Brustkrebs pro 4 604 Personenjahre (1,74 pro 1 000). Nach 5-jähriger Behandlung kam es in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe zu 9 Fällen von Brustkrebs (1,40 pro 1 000 Frauenjahre) und zu 10 Fällen in der Placebo-Gruppe (1,56 pro 1 000 Frauenjahre). Nach 7-jähriger Behandlung kam es in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe zu 13 Fällen von Brustkrebs (1,78 pro 1 000 Frauenjahre) und zu 11 Fällen in der Placebo-Gruppe (1,50 pro 1 000 Frauenjahre).

In der Osteoporosepräventions-Studie lag die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen an der Brust (Empfindlichkeit der Brust, Schmerzen, Brustkrebs, gutartige Brustneoplasien) in der 20-mg-Bazedoxifen- und in der 60-mg-Raloxifen-Gruppe auf Placeboniveau.

In der Brustdichtestudie, eine Nebenstudie der Osteoporosebehandlungs-Studie, wurden 444 postmenopausale Frauen mit Osteoporose aus allen 4 Behandlungsgruppen (Durchschnittsalter = 59 Jahre) nach 24 Monaten auf mammographische Brustdichteänderungen untersucht. Mittlere Änderungen der mammographischen Brustdichte waren in der 20-mg-Bazedoxifen-Gruppe gegenüber den Ausgangswerten signifikant reduziert (-1,45 Prozentpunkte,  $p < 0,05$ ); während keine Veränderungen in der Placebo-Gruppe beobachtet wurden (-0,15 Prozentpunkte).

#### *Wirkungen auf Schilddrüsen- und Ovarialkarzinom*

In der Osteoporosetherapie-Studie mit 7 492 postmenopausalen Frauen (Durchschnittsalter: 66 Jahre) gab es nach einer Behandlungsdauer von 7 Jahren unter den mit Bazedoxifen (20 mg) behandelten 1 886 Frauen 5 Fälle von Schilddrüsenkarzinom (0,69 pro 1 000) und unter den mit Placebo behandelten 1 885 Frauen 1 Fall von Schilddrüsenkarzinom (0,14 pro 1 000). Es gab keine Fälle von Schilddrüsenkarzinom in der 40-mg-Behandlungsgruppe im Zeitraum bis zu 5 Jahren.

In der Osteoporosetherapie-Studie mit 7 492 postmenopausalen Frauen (Durchschnittsalter: 66 Jahre) gab es nach einer Behandlungsdauer von 7 Jahren unter den mit Bazedoxifen (20 mg) behandelten 1 886 Frauen 5 Fälle von Ovarialkarzinom (0,69 pro 1 000) und unter den mit Placebo behandelten 1 885 Frauen keinen Fall von Ovarialkarzinom. Es gab 1 Fall von Ovarialkarzinom in der 40-mg-Behandlungsgruppe im Zeitraum bis zu 5 Jahren.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittleren pharmakokinetischen Parameter von Bazedoxifen nach Gabe von Mehrfachdosen an gesunde postmenopausale gefähige Frauen, die sich in der natürlichen Postmenopause befanden oder sich einer beidseitigen Ovariectomie unterzogen hatten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Mittlere  $\pm$  SA pharmakokinetische Parameter von Bazedoxifen (n = 23)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Mehrfachdosis					
20 mg/Tag	$6,2 \pm 2,2$	$1,7 \pm 1,8$	$28 \pm 11$	$82 \pm 37$	$4,1 \pm 1,7$

### Resorption

Bazedoxifen wird mit einem  $t_{\max}$  von ca. 2 Stunden schnell resorbiert. Die Plasmakonzentrationen steigen linear an bei Einzelgaben im Bereich von 0,5 mg bis 120 mg sowie Mehrfachgaben von täglich 1 mg bis 80 mg. Die absolute Bioverfügbarkeit von Bazedoxifen beträgt etwa 6 %.

Nach Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg Bazedoxifen zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit nahmen  $C_{\max}$  und AUC um 28% bzw. 22% zu. Eine weitere Studie, die die Auswirkungen einer Standardmahlzeit mit mittlerem Fettgehalt auf die Pharmakokinetik von Bazedoxifen im Steady-State untersuchte, zeigte nach Verabreichung von 20 mg Bazedoxifen zusammen mit der Mahlzeit eine Erhöhung von  $C_{\max}$  und AUC um 42% bzw. 35%. Da diese Änderungen nicht als klinisch relevant angesehen werden, kann Bazedoxifen unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

### Verteilung

Nach intravenöser Gabe einer Dosis von 3 mg Bazedoxifen beträgt das Verteilungsvolumen  $14,7 \pm 3,9$  l/kg. Bazedoxifen bindet *in vitro* stark (98 % bis 99 %) an Plasmaproteine.

### Biotransformation

Die metabolische Verteilung von Bazedoxifen bei postmenopausalen Frauen wurde nach oraler Gabe von 20 mg radioaktiv markiertem Bazedoxifen ermittelt. Bazedoxifen wird bei Frauen weitgehend verstoffwechselt. Glucuronidierung ist der metabolische Hauptpfad. Es wird praktisch kein Cytochrom-P450-vermittelter Metabolismus beobachtet. Bazedoxifen-5-Glucuronid ist der Hauptmetabolit im Kreislauf. Die Plasmakonzentrationen dieses Glucuronids sind etwa 10-mal höher als die des unveränderten Wirkstoffs.

### Elimination

Bazedoxifen wird mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden eliminiert. *Steady-State*-Konzentrationen werden bei täglicher Einmalgabe in der 2. Woche erreicht. Die scheinbare orale Clearance von Bazedoxifen liegt bei etwa 4 bis 5 l/h/kg. Der Hauptausscheidungsweg von radioaktiv markiertem Bazedoxifen verläuft über die Faeces; weniger als 1 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Verteilung einer Einzelgabe von 20 mg Bazedoxifen wurde bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A [n = 6], B [n = 6] und C [n = 6]) mit der von Patientinnen mit normaler Leberfunktion (n = 18) verglichen. Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion wiesen im Vergleich zu Patientinnen des Kontrollarms im Durchschnitt eine 4,3-fache Erhöhung der AUC auf. Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht weiter untersucht. Eine Anwendung in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Für Patientinnen mit mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ ) liegen begrenzte klinische Daten vor ( $n = 5$ ). Eine Einzeldosis von 20 mg Bazedoxifen wurde diesen Patientinnen gegeben. Unbedeutende Mengen an Bazedoxifen wurden mit dem Urin ausgeschieden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion hatte keinen oder nur geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bazedoxifen, daher ist keine Dosisanpassung notwendig.

### *Ältere Patientinnen*

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 20 mg Bazedoxifen wurde in einer Studie mit 26 gesunden postmenopausalen Frauen untersucht. Im Vergleich zu Frauen im Alter von 51 bis 64 Jahren ( $n = 8$ ) wiesen Frauen im Alter von 65 bis 74 Jahren ( $n = 8$ ) eine 1,5-fache Erhöhung der AUC auf, und bei Frauen, die älter waren als 75 Jahre ( $n = 8$ ), kam es zu einer 2,3-fachen Erhöhung der AUC. Diese Erhöhung war höchstwahrscheinlich auf altersbedingte Veränderungen der Leberfunktion zurückzuführen. Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht notwendig.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Bazedoxifen wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

### *Rassezugehörigkeit*

Es wurden keine pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund der Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien an Kaninchen kam es bei maternal toxischen Dosen von  $\geq 0,5 \text{ mg/kg/Tag}$  (das 1,5-Fache der Exposition beim Menschen) zu Fehlgeburten und bei den Feten zu einer erhöhten Inzidenz von Anomalien des Herzens (Ventrikelseptumdefekt) und des Skelettsystems (Ossifikationsverzögerungen, deformierte oder falsch ausgerichtete Knochen, insbesondere der Wirbelsäule und des Schädels). Die Behandlung von Ratten mit maternal toxischen Dosen von  $\geq 1 \text{ mg/kg/Tag}$  ( $\geq$  dem 0,3-Fachen der Exposition beim Menschen) führte zu einer verminderten Anzahl lebender Feten und/ oder einem verringerten Körpergewicht der Feten. Fetale Entwicklungsanomalien wurden nicht beobachtet.

Weibliche Ratten erhielten tägliche Dosen von 0,3 bis 30 mg/kg (das 0,03- bis 8-Fache der Exposition beim Menschen) vor und während der Paarung mit unbehandelten männlichen Ratten. Östruszyklen und Fertilität wurden in allen mit Bazedoxifen behandelten Gruppen weiblicher Ratten nachteilig beeinflusst.

Die Wirkungen der Bazedoxifen-Behandlung auf Knochen, Uterus und Brustdrüse wurden an ovariectomierten Ratten (0,15 bis 1,5 mg/kg/Tag) und nicht-menschlichen Primaten (*Cynomolgus-Makaken*) (0,2 bis 25,0 mg/kg/Tag) untersucht. Bei Ratten unterdrückte die Behandlung mit Bazedoxifen über einen Zeitraum von etwa 1 Jahr teilweise die Auswirkungen der Ovariectomie auf zahlreiche Skelettparameter (Knochenmineralgehalt, Knochendichte und -architektur). Weiterhin waren die Feuchtgewichte des Uterus im Vergleich zu unbehandelten Tieren reduziert; die histologische Untersuchung ergab nur geringe bis keine Unterschiede zu den unbehandelten Kontrollen. Bei Affen führte die Behandlung mit Bazedoxifen über einen Zeitraum von 18 Monaten zur teilweisen Erhaltung der kortikalen und spongiösen Knochenmasse, was durch Messungen der Knochendichte ermittelt wurde. Die teilweise Erhaltung der Knochenmasse wurde durch eine Verminderung der Ovariectomie-induzierten Zunahme des Knochenumbaus erreicht; ermittelt wurde dies anhand der biochemischen Marker des Knochenumbaus und der in spongiösem und kortikalem Knochen gemessenen histomorphometrischen Indizes. Wesentlich ist, dass die Gabe von Bazedoxifen bei beiden Spezies keine schädlichen Wirkungen auf die Knochenqualität hatte. Ähnlich den Ergebnissen bei Nagern führte die Behandlung mit Bazedoxifen bei den nicht-menschlichen Primaten zu einer Atrophie von Uterus und Brustdrüse und zu keiner sonstigen histologischen Unterscheidung von unbehandelten Tieren.

Studien mit wiederholten Gaben an Nagern und Cynomolgus-Affen mit normalen Zyklen zeigten eine ausgeprägte Stimulation des Ovarfollikelwachstums ohne Ovulation, was zu teilweise

hämorrhagischen Ovarzysten und deutlich erhöhten Estradiolspiegeln führte. Diese pharmakologische Wirkung von Bazedoxifen kann auch bei prämenopausalen Frauen angenommen werden, wird aber für postmenopausale Frauen als klinisch irrelevant angesehen.

In 6-monatigen Kanzerogenitätsstudien an transgenen Mäusen war die Inzidenz gutartiger ovarieller Granulosazelltumoren bei weiblichen Mäusen, die 150 oder 500 mg/kg/Tag erhalten hatten, erhöht. Die systemische Exposition (AUC) gegenüber Bazedoxifen war in diesen Gruppen 35- bzw. 69-mal höher als die von postmenopausalen Frauen, die 14 Tage lang 20 mg/Tag erhalten hatten.

In einer 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz gutartiger ovarieller Granulosazelltumoren bei den weiblichen Ratten bei Konzentrationen von 0,03 % und 0,1% im Futter beobachtet. Die systemische Exposition (AUC) gegenüber Bazedoxifen war in diesen Gruppen 2,6 bzw. 6,6-mal höher als die von postmenopausalen Frauen, die 14 Tage lang 20 mg/Tag erhalten hatten.

Der Befund von gutartigen ovariellen Granulosazelltumoren bei weiblichen Mäusen und Ratten nach Gabe von Bazedoxifen ist ein Klasseneffekt der SERM, welcher durch die Pharmakologie bei Nagern bedingt ist, wenn diese im reproduktiven Lebensabschnitt behandelt werden und ihre Ovarien funktionsfähig sind und auf eine hormonelle Stimulation ansprechen.

Bazedoxifen erwies sich in einer Testbatterie, die In-vitro-Bacterial-Reverse-Mutation-Assay, In-vitro-Mammalian-Cell-Forward-Mutation-Assay am Thymidinkinase (TK+/-)-Locus an L5178Y-Maus-Lymphomzellen, In-vitro-Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO) und In-vivo-Maus-Mikronukleustest einschloss, als nicht genotoxisch oder mutagen.

Bazedoxifen führte bei männlichen Ratten zu kortikomedullärer Nephrokalzinose und vermehrter spontaner chronisch-progredienter Nephropathie (CPN). Die Urinwerte waren pathologisch verändert. In Langzeitstudien wurden bei allen getesteten Dosen Nierentumoren (Adenome und Karzinome) beobachtet, höchstwahrscheinlich als Folge dieser chronischen Nierenschädigung. In der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie führte die orale Verabreichung von Bazedoxifen an Ratten in Konzentrationen von 0%, 0,003%, 0,01%, 0,03% und 0,1% im Futter, bezogen auf die Oberfläche (mg/m<sup>2</sup>), zu Expositionen, die bei Männchen etwa dem 0,6- bis 23-Fachen und bei Weibchen dem 0,9- bis 31-Fachen der therapeutischen Dosis von 20 mg entsprachen. Da es sich bei der chronisch-progredienten Nephropathie und der kortikomedullären Nephrokalzinose höchstwahrscheinlich um rattenspezifische Nephropathien handelt, sind diese Befunde für den Menschen vermutlich nicht relevant.

In einer 18-monatigen Knochen-Wirksamkeitsstudie an alten ovariectomierten Cynomolgus-Affen führte die orale Verabreichung von Bazedoxifen in Dosen von 0; 0,2; 0,5; 1; 5 oder 25 mg/kg/Tag, bezogen auf die Oberfläche (mg/m<sup>2</sup>), zu Expositionen, die etwa dem 0,2- bis 24-Fachen der therapeutischen Dosis von 20 mg entsprachen. In dieser Studie wurden Nierenzellkarzinome beobachtet. Diese Tumoren werden als spontane Nierenzellkarzinome angesehen, die bekanntermaßen bei nicht-menschlichen Primaten auftreten, und sind wahrscheinlich für den Menschen nicht relevant.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

Natriumdodecylsulfat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Ascorbinsäure

Filmüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/ Aclar-Blisterpackungen in Packungen mit 7, 28, 30, 84 und 90 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. April 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Irland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen zukünftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****TEXT AUF DER FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CONBRIZA 20 mg Filmdabletten  
Bazedoxifen

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmdablette enthält Bazedoxifenacetat, entsprechend 20 mg Bazedoxifen.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmdablette

7 Filmdabletten  
28 Filmdabletten  
30 Filmdabletten  
84 Filmdabletten  
90 Filmdabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CONBRIZA

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CONBRIZA 20 mg Filmtabletten

Bazedoxifen

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **CONBRIZA 20 mg Filmtabletten** Bazedoxifen

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist CONBRIZA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CONBRIZA beachten?
3. Wie ist CONBRIZA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CONBRIZA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist CONBRIZA und wofür wird es angewendet?**

CONBRIZA enthält den Wirkstoff Bazedoxifen und gehört zu einer Gruppe nicht-hormoneller Arzneimittel, die als Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) bezeichnet werden. Es wird zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause angewendet, wenn bei ihnen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche besteht. Seine Wirkung besteht darin, dass es den Knochenschwund bei diesen Frauen verlangsamt oder stoppt. Dieses Arzneimittel sollte nicht zur Behandlung der Osteoporose bei Männern angewendet werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CONBRIZA beachten?**

**CONBRIZA darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Bazedoxifen oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie ein Blutgerinnsel haben oder früher einmal hatten (z. B. in den Blutgefäßen der Beine, der Lunge oder der Augen),
- wenn Sie schwanger sind oder es noch werden könnten. Bei Einnahme während der Schwangerschaft kann dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind schädigen,
- wenn Sie irgendeine unerklärliche Blutung aus der Scheide haben; dies muss von Ihrem Arzt untersucht werden,
- wenn Sie derzeit Gebärmutterkrebs haben.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie CONBRIZA einnehmen,

- da es bei Ihnen das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln erhöhen kann. In wenn auch sehr seltenen Fällen kann es vorkommen, dass diese Blutgerinnsel zu schwerwiegenden

- Erkrankungen, zu einer Behinderung oder zum Tode führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um zu klären, ob bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln besteht.
- wenn Sie für eine gewisse Zeit in Ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind, weil Sie z. B. auf einen Rollstuhl angewiesen sind, längere Zeit sitzen oder aufgrund einer Operation oder Krankheit Bettruhe halten müssen. Wenn Sie längere Reisen machen, sollten Sie in regelmäßigen Abständen umhergehen oder Übungen mit Ihren Beinen und Füßen machen. Denn langes Sitzen in der gleichen Position kann eine gute Blutzirkulation verhindern und Ihr Risiko für Blutgerinnsel erhöhen. Wenn Sie über einen längeren Zeitraum in Ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sein werden oder bei Ihnen eine Operation ansteht, ist es wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten sprechen, wie Sie das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln senken können.
  - wenn Sie die Menopause noch nicht erreicht haben. CONBRIZA wurde nur bei Frauen nach der Menopause untersucht und wird daher nicht empfohlen.
  - wenn Ihre Triglyzeridspiegel (Konzentration bestimmter Fette im Blut) in der Vergangenheit erhöht waren.
  - wenn Sie an Leber- oder schweren Nierenfunktionsstörungen leiden.
  - wenn Sie während der Einnahme von CONBRIZA eine Blutung aus der Scheide haben. Sie sollten dann mit Ihrem Arzt sprechen.
  - wenn Sie an Brustkrebs leiden, da es keine ausreichende Erfahrung mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Frauen mit dieser Erkrankung gibt.

Dies alles sind einige Gründe, warum dieses Arzneimittel für Sie nicht geeignet sein könnte. Falls einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie das Arzneimittel einnehmen.

### **Einnahme von CONBRIZA mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

CONBRIZA ist für die Anwendung von Frauen nach der Menopause bestimmt und darf nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind oder noch ein Kind bekommen könnten. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie stillen, da nicht bekannt ist, ob es in die Muttermilch ausgeschieden wird.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schläfrig fühlen, sollten Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

Sie könnten bei der Einnahme dieses Arzneimittels Sehstörungen bemerken, wie z. B. verschwommenes Sehen. Wenn dies der Fall ist, sollten Sie kein Fahrzeug fahren und keine Maschinen bedienen, bis Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass dies gefahrlos möglich ist.

### **CONBRIZA enthält Lactose und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie CONBRIZA erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. Wie ist CONBRIZA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie dieses Arzneimittel einnehmen sollen. Eine erfolgreiche Behandlung der Osteoporose mit diesem Arzneimittel setzt voraus, dass es täglich eingenommen wird.

- Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette täglich zum Einnehmen. Die Einnahme von mehr als 1 Tablette täglich steigert die Wirkung nicht, kann aber zusätzliche Risiken bergen.
- Sie können die Tablette zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.
- Das Arzneimittel sollte mit einer ausreichenden Menge an Calcium und Vitamin D eingenommen werden. Fragen Sie Ihren Arzt, um zu erfahren, ob Ihre Versorgung mit Calcium und Vitamin D über die Nahrung ausreichend ist und ob Sie eine Ergänzung mit Calcium und Vitamin D benötigen. Wenn Sie Calcium und/ oder Vitamin D zur Nahrungsergänzung einnehmen, können Sie diese gleichzeitig mit CONBRIZA einnehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von CONBRIZA eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie versehentlich eine größere Menge von CONBRIZA eingenommen haben, als Sie sollten.

#### **Wenn Sie die Einnahme von CONBRIZA vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, nehmen Sie diese bitte ein, sobald Sie das Versäumnis bemerken. Wird es jedoch Zeit, Ihre nächste Tablette dieses Arzneimittels einzunehmen, lassen Sie die versäumte Tablette aus und nehmen Sie nur die nächste Tablette ein. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine versäumte Einnahme nachzuholen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von CONBRIZA abbrechen**

Wenn Sie sich entschließen, die Einnahme dieses Arzneimittels vor Abschluss des verordneten Behandlungsverlaufs abzubrechen, sollten Sie zuerst mit Ihrem Arzt sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung oder zur Beendigung der Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Schwerwiegende Nebenwirkungen – Beenden Sie die Einnahme von CONBRIZA und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf**

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- wenn bei Ihnen Zeichen eines Blutgerinnsels in den Beinen oder der Lunge auftreten, wie z. B. schmerzhafte Schwellung und Rötung der Beine, plötzliche Schmerzen im Brustkorb oder Atembeschwerden;
- wenn bei Ihnen Zeichen eines Blutgerinnsels im Auge (Retinavene) auftreten, wie einseitige Sehstörungen oder Sehverschlechterung oder verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens eines Auges;
- bei Auftreten einer der Erkrankungen die unter „**CONBRIZA darf nicht eingenommen werden**“ genannt werden

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- wenn bei Ihnen andere Nebenwirkungen am Auge und/ oder Beeinträchtigungen des Sehvermögens auftreten (Sehen von Funken oder Lichtblitzen, Einschränkung des Gesichtsfelds und Schwellung von Auge oder Augenlid)

### **Andere Nebenwirkungen**

Einige Patientinnen hatten während der Einnahme von CONBRIZA die folgenden Nebenwirkungen:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Muskelkrämpfe (einschließlich Krämpfe in den Beinen)
- Hitzewallungen
- Schwellung der Hände, Füße und Beine (peripheres Ödem)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Allergie und Nesselsucht [Urtikaria])
- Ausschlag, Juckreiz
- Mundtrockenheit
- Anstieg der Triglyzeride (bestimmte Fette) im Blut
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Schläfrigkeit

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Herzklopfen
- Trockenes Auge, Augenschmerz, verminderte Sehschärfe, Sehverschlechterung, Blepharospasmus (unbeabsichtigtes Blinzeln oder krampfartiger Lidschluss)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist CONBRIZA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was CONBRIZA enthält

- Der Wirkstoff ist Bazedoxifen. Jede Filmtablette enthält Bazedoxifenacetat, entsprechend 20 mg Bazedoxifen.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat; mikrokristalline Cellulose; vorverkleisterte Stärke (Mais); Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Natriumdodecylsulfat; hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat; Ascorbinsäure; Hypromellose; Titandioxid (E 171) und Macrogol 400 (siehe Abschnitt 2 „CONBRIZA enthält Lactose und Natrium“).

### Wie CONBRIZA aussieht und Inhalt der Packung

CONBRIZA wird in Form einer weißen bis cremefarbenen kapselförmigen Filmtablette, gekennzeichnet mit „WY20“, abgegeben. Die Tablette ist etwa 1,5 cm lang. Sie sind in PVC/Aclar-Blisterpackungen in Packungen mit 7, 28, 30, 84 oder 90 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien.

#### Hersteller:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge, County Kildare, Irland.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### België/Belgique/Belgien

##### Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

#### България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas

Lietuvoje

Tel: + 370 52 51 4000

#### Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### Magyarország

Pfizer Kft

Tel.: +36 1 488 3700

#### Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21 344610

#### Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s  
področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.