

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CONBRIZA 20 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat bazedoxifenacetaat overeenkomend met 20 mg bazedoxifen.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 142,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tablet met aan één kant de inscriptie “WY20”. De lengte van de tablet is ongeveer 1,5 cm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CONBRIZA is geïndiceerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fractures. Er is een significante afname in de incidentie van vertebrale fractures aangetoond; werkzaamheid bij heupfractures is niet aangetoond.

Wanneer voor een individuele postmenopauzale vrouw de keuze wordt gemaakt voor CONBRIZA of andere behandelingen, inclusief oestrogenen, moeten de menopauzale symptomen, effecten op uterus- en borstweefsel en cardiovasculaire risico's en voordelen worden overwogen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis CONBRIZA is één tablet per dag, op een willekeurig moment van de dag, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

Doses van meer dan 20 mg worden niet aanbevolen, omdat deze geen aantoonbaar hogere werkzaamheid hebben en omdat hogere doses bijkomende risico's kunnen hebben (zie rubriek 5.1).

Calcium- en/of vitamine D supplementen dienen aan het dieet te worden toegevoegd indien de dagelijkse inname onvoldoende is.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Bazedoxifen is niet voldoende onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie; voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij deze populatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het is niet nodig de dosis aan te passen voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van bazedoxifen zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie; gebruik bij deze populatie wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Oudere patiënten

Dosisaanpassing op basis van leeftijd is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van bazedoxifen bij pediatrische patiënten..

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Huidige veneuze trombo-embolische gebeurtenissen of geschiedenis van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, waaronder diepe veneuze trombose, pulmonaire embolie en retinale veneuze trombose.

CONBRIZA is alleen geïndiceerd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. Bazedoxifen mag niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6 en 5.3).

Baarmoederlijke bloeding met onbekende oorzaak.

Patiënten met tekenen of symptomen van endometriumkanker. De veiligheid voor deze patiëntengroep is niet voldoende onderzocht.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van CONBRIZA wordt niet aanbevolen bij vrouwen met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen. CONBRIZA wordt geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE). In klinische onderzoeken werden de meeste gevallen van VTE in het eerste behandelingsjaar waargenomen met een relatief risico van 2,69 vergeleken met placebo. Na 3 jaar was het relatieve risico 1,63 en na een studieperiode van 5 jaar was het relatieve risico 1,50; na 7 jaar was het relatieve risico 1,51 (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De risicofactoren geassocieerd met VTE-gevallen in klinische studies waren onder andere: hogere leeftijd, obesitas, immobilisatie, chirurgische ingreep, ernstig trauma en maligniteit. CONBRIZA dient gestopt te worden vóór en tijdens langdurige immobilisatie (bijv. postoperatief herstel, langdurige bedrust) en de behandeling dient pas weer voortgezet te worden als de patiënt weer geheel ambulant is. Bovendien dient vrouwen die CONBRIZA innemen, geadviseerd te worden om regelmatig te bewegen tijdens langdurige reizen.

Bazedoxifen is niet bij premenopauzale vrouwen onderzocht. De veiligheid in premenopauzale vrouwen is niet vastgesteld, en het gebruik wordt niet aanbevolen in deze populatie.

Er is geen bewijs van endometriale proliferatie. Elke uteriene bloeding tijdens de behandeling met CONBRIZA is onverwacht en dient volledig onderzocht te worden.

Bazedoxifen is niet bestudeerd bij vrouwen met triglyceridenwaarden > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/liter). Het kan de serumtriglyceridenwaarden verhogen; daarom dient voorzichtigheid in acht genomen te worden bij patiënten met bekende hypertriglyceridemie (zie rubriek 5.1).

De veiligheid van CONBRIZA bij patiënten met borstkanker is niet bestudeerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met middelen die gebruikt worden voor de behandeling van

borstkanker in het begin- of gevorderd stadium. Daarom wordt basedoxifen niet aanbevolen voor de behandeling of preventie van borstkanker.

Basedoxifen is niet voldoende onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie; voorzichtigheid is geboden bij deze populatie.

Patiënten met leverinsufficiëntie lieten een 4,3-voudige verhoging van gebied onder de curve (AUC) [gemiddeld] zien vergeleken met de controlegroep. Gebruik in deze populatie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2)

Hulpstof met bekend effect

CONBRIZA bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In een 30 dagen durende studie verhoogde basedoxifen hormoonbindende globulineconcentraties, inclusief corticosteroïde-bindend globuline (CBG), geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) en thyroxinebindend globuline (TBG).

Basedoxifen wordt gemetaboliseerd door uridine-difosfaat-glucoronosyltransferase (UGT)- enzymen in het darmkanaal en de lever (zie rubriek 5.2). Het metabolisme van basedoxifen kan worden versneld door het gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij UGT's induceren, zoals rifampicine, fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne, wat mogelijk kan leiden tot verlaagde systemische concentraties van basedoxifen.

Basedoxifen ondergaat weinig tot geen cytochroom P450-(CYP)-gemedieerd metabolisme. Basedoxifen induceert of remt geen activiteiten van belangrijke CYP isoenzymen. *In vitro* gegevens suggereren dat het onwaarschijnlijk is dat er interactie ontstaat tussen basedoxifen en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen via een CYP metabolisme.

Er waren geen significante farmacokinetische interacties van basedoxifen met de volgende geneesmiddelen: ibuprofen, atorvastatine, azithromycine, of een antacide-bevattend aluminium en magnesiumhydroxide. Gebaseerd op *in vitro* plasmaeiwit-bindende karakteristieken van basedoxifen, zijn geneesmiddelinteracties met warfarine, digoxine en diazepam onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

CONBRIZA is alleen bestemd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. Het is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.3). Er zijn geen gegevens over het gebruik van basedoxifen door zwangere vrouwen. Studies met konijnen lieten reproductieve toxiciteit zien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is niet bekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of basedoxifen wordt uitgescheiden in de moedermelk. CONBRIZA is alleen geïndiceerd voor het gebruik bij postmenopauzale vrouwen (zie rubriek 4.3) en mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Studies met ratten lieten bijwerkingen op de vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

CONBRIZA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In klinische studies werd slaperigheid gemeld als een bijwerking en patiënten dienen geadviseerd te worden over het mogelijke effect op rijvaardigheid en het bedienen van machines.

Patiënten kunnen visuele symptomen ervaren zoals verstoring in de gezichtsscherpte of wazig zien. Wanneer deze symptomen zich voordoen, dienen patiënten het rijden of het gebruik van machines waarbij accurate visuele waarneming nodig is, te vermijden, totdat de symptomen verdwenen zijn, of totdat zij medisch advies hebben gekregen dat het veilig is om dat te doen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van CONBRIZA is onderzocht in twee multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo en actief gecontroleerde fase 3 studies: 7492 te evalueren postmenopauzale vrouwen in een 3 jaar durende osteoporose-behandelingsstudie (1886 vrouwen kregen basedoxifen 20 mg; 1872 vrouwen kregen basedoxifen 40 mg; 1849 vrouwen kregen raloxifen; 1885 vrouwen kregen placebo) en 1583 te evalueren postmenopauzale vrouwen in een 2-jaar durende osteoporose-preventiestudie (321 vrouwen kregen basedoxifen 10 mg; 322 vrouwen kregen basedoxifen 20 mg; 319 vrouwen kregen basedoxifen 40 mg; 311 vrouwen kregen raloxifen; 310 vrouwen kregen placebo).

Het grootste deel van de bijwerkingen die tijdens de klinische studies voorkwamen was mild tot matig in ernst en leidde niet tot staken van de behandeling.

De meest frequente geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen in dubbelblinde, gerandomiseerde studies waren opvliegers en spierspasmen (inclusief beenkramp).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheidsinformatie in de onderstaande tabel is afgeleid van zowel klinische studies als spontane postmarketingmeldingen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Slaperigheid		
Oogaandoeningen			Retinale veneuze	Visusstoornissen/oculaire

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
			trombose*	voorvallen [#]
Hartaandoeningen				Palpitaties
Bloedvat-aandoeningen	Opvliegers		Diep veneuze trombose *, tromboflebitis oppervlakkig	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Pulmonaire embolie *	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Droge mond		
Huid-en onderhuid-aandoeningen		Urticaria, uitslag, pruritus		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spier-spasmen (inclusief beenkramp)			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem perifeer			
Onderzoeken		Verhoogde bloed-triglyceriden, verhoogd alanine-amino-transferase; verhoogd aspartaat-aminotransferase		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*In de osteoporose-behandelingsstudie met 7492 evalueerbare patiënten (gemiddelde leeftijd = 66 jaar), hadden de met bazedoxifen behandelde vrouwen een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie en retinale veneuze trombose). Het aantal per 1000 vrouwjaren tijdens de studieperiode van 3 jaar was 2,86 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,76 in de placebogroep en in de 5 jaar durende studieperiode bedroeg dit aantal 2,34 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,56 in de placebogroep. Het aantal per 1000 vrouwjaren tijdens de 7 jaar durende studieperiode was 2,06 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,36 in de placebogroep. Het aantal VTE was in het eerste jaar het hoogst met een relatief risico van 2,69. Na 3 jaar was het relatieve risico 1,63 en na een studieperiode van 5 jaar was het relatieve risico 1,50. Na een studieperiode van 7 jaar was het relatieve risico 1,51 (zie rubriek 5.1). Andere veneuze trombo-embolische gebeurtenissen konden zich ook voordoen.

#Na het op de markt brengen van het geneesmiddel zijn andere bijwerkingen aan het oog gemeld dan trombose in de netvliesader. Deze meldingen betroffen onder andere een vermindering van de gezichtsscherpte, wazig zien, fotopsie, gezichtsveldstoornis, visusvermindering, droog oog, ooglidooedeem, blefarospasme, oogpijn en zwelling van het oog. De onderliggende aard van deze bijwerkingen is onzeker. Als oogsymptomen zich voordoen, dient patiënten te worden aangeraden een arts te raadplegen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering is er geen specifiek tegengif en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, selectieve oestrogeen receptor modulator (SERM), ATC-code: G03XC02.

Werkingsmechanisme

Bazedoxifen behoort tot een klasse van verbindingen die selectieve oestrogeen receptor modulators (SERMs) worden genoemd. Bazedoxifen handelt zowel als een oestrogeen receptor agonist als antagonist, afhankelijk van het cel- en weefseltype en targetgenen. Bazedoxifen vermindert botresorptie en verlaagt biochemische markers van botomzetting tot de premenopauzale range. Deze effecten van botvorming leiden tot een verhoging van de minerale dichtheid van het bot (BMD), wat dan weer bijdraagt aan een verkleining van het risico op fracturen. Bazedoxifen werkt hoofdzakelijk als een oestrogeen-receptor antagonist in uterus- en borstweefsels.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van bazedoxifen werd vastgesteld in twee multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en actief gecontroleerde fase 3 studies: een 3 jaar durende osteoporose-behandelingsstudie en een 2 jaar durende osteoporose-preventiestudie.

Osteoporose behandelingsstudie

In de osteoporose behandelingsstudie kregen 7492 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 66 jaar; spreiding 50 tot 85 jaar en een gemiddelde tijd van 19,5 jaar sinds de menopauze) bazedoxifen (dagelijks 20 of 40 mg), raloxifen (dagelijks 60 mg), of placebo om de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen te evalueren gedurende een periode van 3 jaar (kernstudie van 3 jaar). De kernstudie van 3 jaar werd twee maal verlengd, met twee 2 jaar durende dubbelblinde placebogecontroleerde verlengingen, resulterend in een totale behandelingsduur van 7 jaar (studie van 7 jaar). In totaal namen 3.146 proefpersonen deel aan de eerste 2 jaar durende verlenging (bazedoxifen 20 mg: n=1.047, bazedoxifen 40/20 mg: n=1.041, placebo: n=1.058). De 40 mg bazedoxifendosis werd na ongeveer 4 jaar verlaagd naar een dosis van 20 mg. De raloxifengroep werd stopgezet tijdens de eerste verlenging van 2 jaar. Een totaal van 1.732 proefpersonen ging verder in de tweede 2 jaar durende verlenging (bazedoxifen 20 mg: n=560, bazedoxifen 40/20 mg: n=582, en placebo: n=590). Alle vrouwen kregen dagelijks 1200 mg elementaire calcium en 400 IE vitamine D.

In deze studie werden voornamelijk blanke (87,3%) patiënten geïnccludeerd die bij het uitgangspunt ofwel osteoporose hadden zonder vertebrale fractuur (BMD T-score bij lumbale wervelkolom (LS) of femurhals (FN) tussen -2,5 en -4,0) ofwel osteoporose hadden met tenminste 1 vertebrale fractuur. De gemiddelde LS en FN T-scores waren aan het begin respectievelijk -2,4 en -1,7.

Er was een significante afname in de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen na 3 jaar behandeling met bazedoxifen 20 mg (42%), bazedoxifen 40 mg (37%) en raloxifen 60 mg (42%) vergeleken met placebo. De afname in de incidentie van vertebrale fracturen was vergelijkbaar tussen de bazedoxifen en raloxifen behandelingsgroepen. Het effect van de behandeling was vergelijkbaar onder vrouwen met en zonder prevalentie vertebrale fracturen (Tabel 1).

Tabel 1: Effect van bazedoxifen op risico op vertebrale fracturen na 3 jaar behandeling

	Aantal patiënten		Absolute risicoreductie	Relatieve risicoreductie (95% CI)
	Bazedoxifen 20 mg	Placebo		
Totaal aantal patiënten	n=1724	n=1741		
Aantal (%) ^a patiënten met nieuwe vertebrale fractuur	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^b (11%, 62%)
Patiënten zonder baseline fractuur	n=757	n=760		
Aantal (%) ^a patiënten met ≥ 1 nieuwe vertebrale fractuur	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^c
Patiënten met ≥ 1 baseline fractuur	n=967	n=981		
Aantal (%) ^a patiënten met ≥ 1 nieuwe vertebrale fractuur	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^d (6%, 68%)

^a Kaplan-Meier schattingen

^b p-waarde=0,015

^c p-waarde=0,22

^d p-waarde=0,035

Na 5 jaar behandeling bleef de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen lager in de bazedoxifen 20 mg-groep (4,49%) in vergelijking met placebo (6,82%), met een relatieve risicoreductie van 36% (p=0,014).

Na 7 jaar behandeling bleef de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen lager in de bazedoxifen 20 mg-groep (7,64%) in vergelijking met placebo (9,90%), met een relatief risicoreductie van 30% (p=0,022).

De incidentie van non-vertebrale osteoporose-gerelateerde fracturen was vergelijkbaar onder de bazedoxifen 20 mg- (5,68%), raloxifen 60 mg- (5,8%) en placebo (6,26%)-groepen. In een post-hoc analyse werd de 10 jaar fractuur-waarschijnlijkheid als een index van baseline fractuurrisico bepaald. De gemiddelde 10 jaar fractuur-waarschijnlijkheid van een ernstige osteoporotische fractuur was voor de gehele studiepopulatie 11%. Bij patiënten behandeld met bazedoxifen was de incidentie van fracturen gerelateerd aan het baseline fractuurrisico: hoe hoger het fractuurrisico, hoe groter het voordeel van de behandeling met bazedoxifen. Bij patiënten met 10-jaar fractuur-waarschijnlijkheden van 16% of meer werd bazedoxifen geassocieerd met een significante verkleining van het risico op alle klinische fracturen.

In een post-hoc analyse verminderde het relatieve risico op non-vertebrale fracturen bij met bazedoxifen behandelde patiënten met verhoogde fractuurwaarschijnlijkheid. Bij patiënten met een fractuur-waarschijnlijkheid van 20% of meer (n=618), verminderde het risico op non-vertebrale fracturen bij met bazedoxifen behandelde patiënten met 55% (95% CI: 18-76) vergeleken met de met placebo behandelde patiënten.

De verhoging in LS BMD bij placebo vergeleken met bazedoxifen 20 mg en raloxifen 60 mg was significant na 6 maanden (respectievelijk 1,02% en 1,29%) en werd gehandhaafd gedurende 3 jaar (respectievelijk 1,32% en 2,08%). Het effect van bazedoxifen op BMD op andere plaatsen van het skelet was vergelijkbaar. De stijging van de BMD bleef in alle delen van het skelet gedurende de behandeling van 5 jaar met bazedoxifen statistisch significant ten opzichte van placebo.

Na een behandelingsduur van 7 jaar met bazedoxifen bleven de verhogingen van de BMD in vergelijking met placebo statistisch significant voor de femurhals, femurtrochanter en gehele heup. De verhoging vanaf baseline van de BMD in de lumbale wervelkolom was statistisch niet groter in de groep met 20 mg bazedoxifen dan in de placebogroep.

Terugtrekking uit de studie was noodzakelijk wanneer excessief botverlies of incidentele vertebrale fracturen voorkwamen. Een dergelijke terugtrekking kwam statistisch significant vaker voor in de placebogroep (4,0%) dan in de bazedoxifen 20 mg- (2,8%) of raloxifen (2,1%)-groepen.

Osteoporose preventiestudie

De preventiestudie (1583 patiënten, gemiddelde leeftijd 58 jaar, gemiddeld aantal jaren sinds de menopauze: 11) vergeleek BMD effecten van bazedoxifen (dagelijks 10, 20, of 40 mg), raloxifen (dagelijks 60 mg) en placebo. Alle patiënten kregen dagelijks calciumsupplementen; de meesten kregen dagelijks 600 mg calcium (bijv. Caltrate™), terwijl sommigen dagelijks tot 1200 mg per dag kregen. In deze studie werden patiënten geïnccludeerd die een LS of FN BMD T-score hadden van niet minder dan -2,5. De mediane T-score varieerde van -0,6 tot -1,4, afhankelijk van de plaats in het skelet.

BMD bleef behouden bij patiënten die werden behandeld met bazedoxifen 20 mg en raloxifen 60 mg, terwijl een significant verlies in BMD werd waargenomen bij patiënten die placebo kregen. De verhoging in LS BMD met bazedoxifen 20 mg en raloxifen 60 mg, vergeleken met placebo was significant na 6 maanden (respectievelijk 1,14% en 1,26%) en bleef gedurende 2 jaar behouden (respectievelijk 1,41% en 1,49%). Het effect van bazedoxifen op BMD op andere plaatsen van het skelet was vergelijkbaar.

Klinische veiligheid

Beoordeling van bothistomorfometrie en botomzetting

In de osteoporose behandelingsstudie met 7492 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 66 jaar), werden 121 botbiopsies verkregen van de bovenkant van het os ileum na toediening van een fluorochroomlabel van de patiënten in de bazedoxifen-, raloxifen- en placebogroepen (bazedoxifen 20 mg = 28, bazedoxifen 40 mg = 29, raloxifen 60 mg = 32, placebo = 32) na ongeveer 2 of 3 jaar van behandeling. Histologische beoordeling van botbiopsies uit alle behandelingsgroepen liet de formatie van normaal lamellair bot zien in alle behandelde patiënten. Er was geen bewijs van osteomalacie, peritrabeculaire- of mergfibrose, cellulaire toxiciteit of gevlochten bot in enige van de botbiopsiemonsters in alle de behandelingsgroepen. Histomorfometrisch onderzoek liet normale mineralisatie zien, aangetoond door de aanwezigheid van normale osteoïd-dikte, normale mineralisatie vertragingstijd, en minerale appositiesnelheid.

In de osteoporose preventiestudie resulteerde behandeling met bazedoxifen 20 mg en raloxifen 60 mg in een significante afname van serummarkers van botresorptie (C-telopeptide) en botformatie (osteocalcine) vergeleken met placebo, wat op een afname in botomzetting wijst. Mediane reducties ten opzichte van baseline van meer dan 25% voor C-telopeptide en osteocalcine werden waargenomen bij behandeling met bazedoxifen. Vergelijkbare reducties in de snelheid van botomzetting werden waargenomen in de osteoporose preventiestudie.

Effecten op het lipidenmetabolisme en het cardiovasculaire systeem

In de osteoporose behandelingsstudie vertoonden bazedoxifen 20 mg en raloxifen 60 mg na 3 jaar behandeling een significante afname in totaal serumcholesterol, low density lipoproteïne (LDL) cholesterol en een significante toename in high density lipoproteïne (HDL) cholesterol vergeleken met

placebo. De mediane procentuele verandering van totaal cholesterol, LDL cholesterol en HDL cholesterol met bazedoxifen 20 mg ten opzichte van baseline was respectievelijk -3,75%, -5,36% en -5,10% en was vergelijkbaar met de observaties met raloxifen 60 mg. Het effect op triglyceriden in de bazedoxifen 20 mg- en raloxifen 60 mg-groepen was vergelijkbaar met placebo. Dit lipidenprofiel werd gedurende de 7 jaar van de behandeling behouden. Het behandelingseffect op lipiden was vergelijkbaar in de osteoporose preventiestudie. De klinische relevantie van deze veranderingen is niet vastgesteld.

In de osteoporose-behandelingsstudie met 7.492 proefpersonen (gemiddelde leeftijd = 66 jaar), hadden de met bazedoxifen behandelde vrouwen een verhoogd risico op VTE (diep veneuze trombose, longembolie en retinale veneuze trombose) (zie rubriek 4.8). Het hoogste aantal gevallen van VTE per 1.000 vrouwjaren van follow-up werd waargenomen in het eerste jaar: 4,64 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,73 in de placebogroep (relatieve risico 2,69). Het aantal gevallen per 1.000 vrouwjaren na 3 jaar bedroeg 2,86 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,76 in de placebogroep (relatieve risico 1,63). Het aantal per 1.000 vrouwjaren na 5 jaar was 2,34 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,56 in de placebogroep (relatieve risico 1,50). Na 7 jaar was het aantal gevallen per 1.000 vrouwjaren 2,06 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,36 in de placebogroep (relatief risico 1,51).

Cerebrovasculaire effecten

In de kernstudie van 3 jaar was het aantal ischemische herseninfarcten per 1.000 vrouwjaren vergelijkbaar in de bazedoxifen 20 mg-groep (1,98) en de placebogroep (2,2) en hoger in de bazedoxifen 40 mg-groep (2,72). Het aantal voorbijgaande ischemische aanvallen (TIA) per 1.000 vrouwjaren was vergelijkbaar in de bazedoxifen 20 mg-groep (1,1) en de placebogroep (0,88) en hoger in de bazedoxifen 40 mg-groep (1,59).

Na 5 jaar behandeling was het aantal ischemische herseninfarcten per 1.000 vrouwjaren vergelijkbaar in de bazedoxifen 20 mg-groep (1,87) en de placebogroepen (2,02). Het aantal TIA's per 1.000 vrouwjaren was hoger in de bazedoxifen 20 mg-groep (0,94) dan in de placebogroep (0,62).

Na 7 jaar behandeling was het aantal ischemische herseninfarcten per 1.000 vrouwjaren hetzelfde in de bazedoxifen 20 mg-groep (1,78) en de placebogroepen (1,78). Het aantal TIA's per 1.000 vrouwjaren was hoger in de bazedoxifen 20 mg-groep (0,96) dan in de placebogroep (0,55).

Effecten op de uterus

In de osteoporose behandelingsstudie liet transvaginale ultrasonografie (TVU) na 2 jaar minimale veranderingen in de endometriumdikte zien in de met placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoxifen 20 mg (-0,07 mm, n=129) en raloxifen 60 mg (0,16 mm, n=110) behandelde groepen. Na 3 jaar waren er geen gevallen van endometriumkanker en 1 geval (0,1%) van endometriumhyperplasie onder de met bazedoxifen 20 mg behandelde patiënten. Er was 1 geval (0,1%) van endometriumkanker, 1 geval (0,1%) van sarcoom, en 1 geval (0,1%) van endometriumhyperplasie onder de met raloxifen 60 mg behandelde patiënten. Er waren 3 gevallen (0,2%) van endometriumkanker en 1 geval (0,1%) van endometriumhyperplasie in de placebogroep. Endometriumpoliepen werden gediagnosticeerd bij 10 patiënten in de bazedoxifen 20 mg-groep, 17 patiënten in de raloxifen 60 mg-groep, en 11 patiënten in de placebobehandelingsgroep in 36 maanden.

Na 5 jaar behandeling was de endometriumdikte in de bazedoxifen 20 mg-groep onveranderd en nog steeds vergelijkbaar met placebo; er waren geen gevallen van endometriumkanker in de bazedoxifen 20 mg-groep in vergelijking met 6 gevallen in de placebogroep ($p<0,05$).

Na 7 jaar behandeling was de endometriumdikte in de bazedoxifen 20 mg-groep onveranderd en nog steeds vergelijkbaar met placebo; er waren geen gevallen van endometriumkanker in de bazedoxifen 20 mg-groep in vergelijking met 7 gevallen in de placebogroep ($p<0,008$).

In de osteoporose preventiestudie toonde TVU minimale veranderingen aan ten opzichte van baseline in endometriumdikte in de met placebo (-0,24 mm, n=154), bazedoxifen 20 mg (-0,06 mm, n=158) en raloxifen 60 mg (0,01 mm, n=154) behandelde groepen na 2 jaar. Er werden geen gevallen van hyperplasie of endometriummaligniteiten ontdekt bij de met bazedoxifen of raloxifen behandelde patiënten.

Effecten op de borst

In de osteoporose behandelingsstudie was de incidentie van borst-gerelateerde bijwerkingen na 3 jaar in de bazedoxifengroep vergelijkbaar met placebo. Er waren 5 gevallen van borstkanker per 4591 persoon-jaren bij follow-up in de bazedoxifen 20 mg-groep (1,09 per 1000), 7 gevallen van borstkanker per 4526 persoon-jaren van follow-up in de raloxifen 60 mg-groep (1,55 per 1000) en 8 gevallen van borstkanker per 4604 persoon-jaren van follow-up in de placebogroep (1,74 per 1000). Na 5 jaar behandeling waren er 9 gevallen van borstkanker in de bazedoxifen 20 mg-groep (1,40 per 1.000 vrouwjaren) en 10 gevallen in de placebogroep (1,56 per 1.000 vrouwjaren). Na 7 jaar behandeling waren er 13 gevallen van borstkanker in de bazedoxifen 20 mg-groep (1,78 per 1.000 vrouwjaren) en 11 gevallen in de placebogroep (1,50 per 1.000 vrouwjaren).

In de osteoporose preventiestudie was de incidentie van borst-gerelateerde bijwerkingen (gevoeligheid van de borst, pijn, borstkanker, benigne borstneoplasma) in de bazedoxifen 20 mg- en raloxifen 60 mg-groepen vergelijkbaar met placebo.

In het onderzoek naar de borstdichtheid, dat aanvullend op de osteoporose behandelingsstudie werd verricht, werden 444 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd = 59 jaar) met osteoporose en afkomstig uit alle 4 behandelingsgroepen na 24 maanden onderzocht op veranderingen in de mammografische borstdichtheid. De gemiddelde veranderingen in de mammografische borstdichtheid in de bazedoxifen 20 mg-groep waren ten opzichte van baseline significant gedaald (-1,45 procentpunten, $p < 0,05$) terwijl er geen veranderingen werden waargenomen in de placebogroep (-0,15 procentpunten).

Effecten op maligniteiten van de schildklier en het ovarium

In de osteoporose-behandelingsstudie met 7.492 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd = 66 jaar), waren er na een behandelingsduur van 7 jaar onder 1.886 proefpersonen behandeld met bazedoxifen (20 mg) 5 gevallen van schildklierkanker (0,69 per 1.000) en was er onder 1.885 proefpersonen behandeld met placebo 1 geval van schildklierkanker (0,14 per 1.000). Er waren geen gevallen van schildklierkanker in de groep die gedurende 5 jaar met 40 mg werd behandeld.

In de osteoporose-behandelingsstudie met 7.492 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd = 66 jaar), waren er na een behandelingsduur van 7 jaar onder 1.886 proefpersonen behandeld met bazedoxifen (20 mg) 5 gevallen van ovariumkanker (0,69 per 1.000) en waren er onder 1.885 proefpersonen behandeld met placebo 0 gevallen van ovariumkanker. Er was één geval van ovariumkanker in de groep die gedurende 5 jaar met 40 mg werd behandeld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde farmacokinetische parameters van bazedoxifen na meervoudige doses bij gezonde postmenopauzale ambulante vrouwen die natuurlijk postmenopauzaal waren of die bilaterale ovariëctomie hadden ondergaan zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2. Gemiddelde \pm SD farmacokinetische parameters van bazedoxifen (n=23)

	C_{\max} (ng/ml)	t_{\max} (u)	$t_{1/2}$ (u)	AUC (ng•u/ml)	Cl/F (l/u/kg)
Meervoudige dosis					
20 mg/dag	6,2 \pm 2,2	1,7 \pm 1,8	28 \pm 11	82 \pm 37	4,1 \pm 1,7

Absorptie

Bazedoxifen wordt snel geabsorbeerd met een t_{\max} van ongeveer 2 uur en vertoont een lineaire verhoging in plasmaconcentraties voor enkele doses van 0,5 mg tot 120 mg en voor meervoudige dagelijkse doses van 1 mg tot 80 mg. De absolute biologische beschikbaarheid van bazedoxifen is ongeveer 6%.

Wanneer enkelvoudige doses van 20 mg bazedoxifen werden toegediend met een vetrijke maaltijd, namen de C_{\max} en AUC met respectievelijk 28% en 22% toe. Een additionele studie die de effecten van een gestandaardiseerd matig vette maaltijd op de farmacokinetiek van bazedoxifen bij steady-state bestudeerde liet een 42% en 35% verhoging van respectievelijk C_{\max} en AUC zien wanneer 20 mg bazedoxifen werd toegediend met voedsel. Omdat deze veranderingen niet klinisch relevant worden geacht, kan bazedoxifen worden toegediend zonder rekening te houden met maaltijden.

Distributie

Na intraveneuze toediening van een 3 mg dosis bazedoxifen is het distributievolume $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Bazedoxifen wordt *in vitro* in hoge mate gebonden (98% - 99%) aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

De metabole dispositie van bazedoxifen bij postmenopauzale vrouwen is bepaald na orale toediening van 20 mg radioactief-gelabeld bazedoxifen. Bazedoxifen wordt extensief gemetaboliseerd bij vrouwen. Glucuronidatie is de belangrijkste metabole weg. Er is weinig of geen cytochroom P450-gemedieerd metabolisme. Bazedoxifen-5-glucuronide is de belangrijkste circulatiemetaboliet. De concentraties van deze glucuronide zijn ongeveer 10 maal hoger dan die van het onveranderde werkzame bestanddeel in plasma.

Eliminatie

Bazedoxifen wordt geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Steady-state concentraties worden verkregen in de tweede week van eenmaal daagse toediening. De schijnbare orale klaring van bazedoxifen is ongeveer 4 tot 5 l/u/kg. De belangrijkste excretieroute van radioactief-gelabelde bazedoxifen is via de ontlasting, en minder dan 1% van de dosis wordt geëlimineerd via de urine.

Speciale populaties

Leverbeschadiging

De dispositie van een enkele dosis van 20 mg bazedoxifen werd vergeleken bij patiënten met leverinsufficiëntie [Child-Pugh Klasse A (n=6), B (n=6), en C (n=6)] en patiënten met normale leverfunctie (n=18). Gemiddeld vertoonden patiënten met leverinsufficiëntie een 4,3-voudige verhoging van AUC vergeleken met de controlegroep. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet verder bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Gebruik bij deze populatie wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierbeschadiging

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar (n=5) van patiënten met matige nierinsufficiëntie ($\text{CrCl} < 50$ ml/min). Er werd een enkele 20 mg dosis bazedoxifen toegediend aan deze patiënten. Verwaarloosbare hoeveelheden bazedoxifen werden geëlimineerd via de urine. Verminderde nierfunctie had weinig of geen invloed op de farmacokinetiek van bazedoxifen, en dosisaanpassingen zijn niet nodig.

Oudere patiënten

De farmacokinetiek van een 20 mg enkele dosis bazedoxifen werd onderzocht in een studie met 26 gezonde postmenopauzale vrouwen. Gemiddeld lieten vrouwen van 65 tot 74 jaar (n=8) een 1,5-voudige verhoging in AUC zien vergeleken met vrouwen van 51 tot 64 jaar (n=8) en vrouwen > 75 jaar (n=8) lieten een 2,3-voudige verhoging van AUC zien. Deze verhoging hangt zeer waarschijnlijk samen met aan leeftijd gerelateerde veranderingen in leverfunctie. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van bazedoxifen is niet bestudeerd in de pediatrische populatie.

Ras

Er zijn geen farmacokinetische verschillen gebaseerd op etnische afkomst waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met konijnen waren abortus en verhoogde incidentie van abnormaliteiten van het hart (ventriculair septisch defect) en skeletstelsel (ossificatievertragingen, misvormde of ontzette botten, voornamelijk van de ruggengraat en het skelet) in foetussen aanwezig bij toxische doses van de moeder van $\geq 0,5$ mg/kg/dag (1,5 keer de blootstelling bij mensen). Behandeling van ratten met toxische dosis van de moeder ≥ 1 mg/kg/dag ($\geq 0,3$ keer de blootstelling bij mensen) resulteerde in verminderde aantallen levende foetussen en/of vermindering in foetaal lichaamsgewicht. Er werden geen ontwikkelingsabnormaliteiten waargenomen bij foetussen.

Vrouwelijke ratten kregen dagelijkse doses toegediend van 0,3 tot 30 mg/kg (0,03 tot 8 maal de menselijke blootstelling) vóór en tijdens het paren met onbehandelde mannetjes. Oestrogene cyclus en fertiliteit werden nadelig beïnvloed in alle met bazedoxifen behandelde vrouwelijke groepen.

De effecten van behandeling met bazedoxifen op bot, uterus en borstklier werden onderzocht in ratten waarvan de eierstokken verwijderd waren (0,15 tot 1,5 bazedoxifen mg/kg/dag) en non-humane primaten [*Cynomolgus macaques*] (0,2 tot 25,0 bazedoxifen mg/kg/dag). Bij ratten voorkwam een ongeveer één jaar durende behandeling met bazedoxifen gedeeltelijk de effecten van ovariëctomie op een aantal parameters die betrekking hebben op het skelet (mineraalgehalte van bot, minerale dichtheid van bot en de architectuur). Bovendien was het natte uterusgewicht afgenomen vergeleken met onbehandelde dieren en histologische evaluatie vertoonde weinig tot geen verschil met de onbehandelde controlegroep. Bij apen resulteerde een 18 maanden durende behandeling met bazedoxifen in gedeeltelijk behoud van corticale en poreuze botmassa bepaald door middel van BMD metingen. De gedeeltelijke preservatie van botmassa werd bereikt door afname van de door ovariëctomie geïnduceerde verhogingen in botomzetting, geëvalueerd door middel van biochemische markers van botomzetting en histomorfometrische indices gemeten in poreus en corticaal bot. Van belang is dat bij beide species, de toediening van bazedoxifen geen schadelijke effecten op de botkwaliteit had. Evenals de resultaten met knaagdieren resulteerde de behandeling met bazedoxifen in niet-humane primaten in uterus- en borstklieratrofie zonder andere histologische differentiatie van onbehandelde dieren.

Herhaalde-dosis studies in knaagdieren en cynomolgus apen met een normale cyclus vertoonde een duidelijke stimulatie van ovariumfollikelgroei zonder ovulatie, die leidde tot gedeeltelijk hemorrhagische-ovarium cysten en duidelijk verhoogde oestradiol spiegels. Dit farmacologische effect van bazedoxifen kan ook verwacht worden bij premenopauzale vrouwen, maar wordt klinisch irrelevant geacht bij postmenopauzale vrouwen.

In 6-maanden durende carcinogeniciteitsstudies in transgene muizen, was er een verhoogde incidentie van benigne, ovarium granulosa-cel tumoren in vrouwelijke muizen die 150 of 500 mg/kg/dag hadden gekregen. Systemische blootstelling (AUC) aan bazedoxifen was in deze groepen 35 en 69 keer de blootstelling van postmenopauzale vrouwen die 20 mg/dag toegediend kregen gedurende 14 dagen.

In een 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudie met ratten, werd een verhoogde incidentie van benigne, ovarium granulosa-cel tumoren waargenomen bij vrouwelijke ratten bij dieet concentraties van 0,03 en 0,1%. Systemische blootstelling (AUC) aan bazedoxifen in deze groepen was 2,6 en 6,6 keer de blootstelling die werd waargenomen bij postmenopauzale vrouwen die 20 mg/dag toegediend kregen gedurende 14 dagen.

De observatie van benigne, ovarium granulosa-cel tumoren in vrouwelijke muizen en ratten die bazedoxifen toegediend kregen is een klasse effect van SERMs, gerelateerd aan de farmacologie bij knaagdieren wanneer deze behandeld werden tijdens hun reproductieve levens, wanneer hun eierstokken functioneel zijn en reageren op hormonale stimulatie.

Bazedoxifen was niet genotoxisch of mutageen in een reeks van testen, inclusief *in vitro* bacteriële omgekeerde mutatie assay, *in vitro* zoogdiercel voorwaartse mutatie assay op de thymidine kinase (TK±) locus in L5178Y lymfoom cellen van muizen, *in vitro* chromosoom aberratie assay in Chinese hamster ovarium (CHO) cellen, en *in vivo* muizen micronucleus assay.

Bazedoxifen veroorzaakte corticomedullaire nefrocalcinose en verergerde spontane chronische progressieve neuropathie (CPN) in mannelijke ratten. Urineparameters werden pathologisch veranderd. In lange-termijn studies werden niertumoren (adenomen en carcinomen) waargenomen bij alle geteste doses, naar alle waarschijnlijkheid als gevolg van deze chronische nierschade. In de 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudie, resulteerde oraal in het dieet toegediende bazedoxifen aan ratten bij dosissen van 0, 0,003%, 0,01%, 0,03%, of 0,1%, in blootstellingen, gebaseerd op oppervlaktegebied (mg/m²) van ongeveer 0,6 tot 23 keer en 0,9 tot 31 keer de klinische dosis van 20 mg in respectievelijk mannetjes en vrouwtjes. Aangezien chronische progressieve nefropathie en corticomedullaire nefrocalcinose zeer waarschijnlijk rat-specifieke nefropathieën zijn, worden deze bevindingen niet relevant geacht voor mensen.

In een 18-maanden durende boteffectiviteitsstudie bij oude cynomolgus apen, resulteerde bazedoxifen, oraal toegediend aan apen in dosissen van 0, 0,2, 0,5, 1, 5, of 25 mg/kg/dag, in blootstellingen, gebaseerd op oppervlaktegebied (mg/m²) van ongeveer 0,2 tot 24 keer de klinische dosis van 20 mg. Niercelcarcinomen werden in deze studie waargenomen. Deze tumoren worden als spontane niercelcarcinomen beschouwd waarvan bekend is dat ze voorkomen in niet-humane primaten en waarvan niet waarschijnlijk is dat deze relevant zijn voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microcrystallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat
Ascorbinezuur

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar blisterverpakkingen van 7, 28, 30, 84, en 90 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2009

Datum van laatste verlenging: 17 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ireland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CONBRIZA 20 mg filmomhulde tabletten
bazedoxifen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat bazedoxifenacetaat, overeenkomend met 20 mg bazedoxifen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

7 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CONBRIZA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CONBRIZA 20 mg filmomhulde tabletten

bazedoxifen

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt
CONBRIZA 20 mg filmomhulde tabletten
bazedoxifen

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CONBRIZA en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CONBRIZA en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

CONBRIZA bevat als werkzame stof bazedoxifen, en is een geneesmiddel dat behoort tot een groep van niet-hormonale geneesmiddelen die Selectieve Oestrogeen Receptor Modulators (SERM's) worden genoemd. Het wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose (botontkalking) bij vrouwen nadat zij de menopauze (overgang) hebben bereikt, wanneer zij een verhoogd risico op fractures hebben. Het werkt door het dunner worden van het bot bij deze vrouwen te vertragen of te stoppen. Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van osteoporose bij mannen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een bloedstolsel heeft of heeft gehad (bijvoorbeeld in de bloedvaten in uw benen, longen, of ogen).
- Als u zwanger bent of nog zwanger zou kunnen worden. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind wanneer het wordt ingenomen tijdens de zwangerschap.
- Als u onverklaarbare vaginale bloedingen heeft. Dit moet door uw arts onderzocht worden.
- Als u actieve baarmoederkanker heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt

- omdat het uw risico op het ontwikkelen van bloedstolsels kan vergroten. Hoewel zeer zeldzaam, kunnen deze stolsels ernstige medische problemen, invaliditeit of de dood veroorzaken. Overleg met uw arts om te bespreken of u een verhoogd risico op bloedstolsels hebt.

- als u voor enige tijd immobiel bent (niet kunt bewegen), zoals rolstoelgebonden zijn, lange tijd zitten of in bed moeten blijven om te herstellen van een operatie of ziekte. Als u lang op reis bent, dient u met regelmatige intervallen rond te lopen en uw benen en voeten te bewegen. Dit is omdat lange tijd in dezelfde positie zitten een goede bloedsomloop kan belemmeren en uw risico op bloedstolsels kan verhogen. Als u langere tijd immobiel dient te blijven of een operatie gepland staat, is het belangrijk om met uw arts te praten over manieren om het risico op bloedstolsels te verminderen.
- als u nog niet in de overgang (premenopauzaal) bent. CONBRIZA is alleen onderzocht bij vrouwen die de overgang bereikt hebben, en wordt daarom niet aanbevolen voor vrouwen die nog niet in de overgang zijn.
- als u in het verleden verhoogde triglyceridenwaarden (een type vet dat in uw bloed wordt gevonden) heeft gehad.
- als u lever- of ernstige nierproblemen heeft.
- als u enige vaginale bloedingen heeft terwijl u CONBRIZA gebruikt, dient u contact op te nemen met uw arts.
- als u borstkanker heeft, aangezien er onvoldoende ervaring is opgedaan met het gebruik van dit geneesmiddel bij vrouwen met borstkanker.

Het bovenstaande zijn enkele redenen waarom dit geneesmiddel mogelijk niet geschikt is voor u. Als een van deze redenen betrekking heeft op u, raadpleeg dan uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast CONBRIZA nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

CONBRIZA is alleen bestemd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. Het mag niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger zijn of nog een kind zouden kunnen krijgen. Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft, omdat het niet bekend is of het in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich slaperig voelt na het innemen van dit geneesmiddel, dient u het rijden of het bedienen van machines te vermijden.

U kunt problemen ervaren met uw gezichtsvermogen zoals wazig zien wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Wanneer dit gebeurt, dient u het rijden of bedienen van machines te vermijden tot uw arts aangeeft dat het veilig is om dat te doen.

CONBRIZA bevat lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U dient door te gaan met het

innemen van dit geneesmiddel zolang uw arts u dit vraagt. Voor de behandeling van osteoporose met dit geneesmiddel dient het dagelijks ingenomen te worden.

- De aanbevolen dosis is dagelijks één tablet via de mond. Het innemen van meer dan één tablet per dag verhoogt de werkzaamheid niet en kan bijkomende risico's met zich meebrengen.
- U kunt de tablet op een willekeurig tijdstip van de dag innemen, met of zonder voedsel.
- Dit geneesmiddel dient te worden ingenomen met een voldoende hoeveelheid calcium en vitamine D. Raadpleeg uw arts om te zien of de calcium en vitamine D inname met uw dieet toereikend zijn en of u calcium of vitamine D supplementen nodig heeft. Als u calcium en/of vitamine D supplementen inneemt, kunnen deze tegelijk met dit geneesmiddel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer u per ongeluk meer CONBRIZA heeft ingenomen dan u zou moeten.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten heeft een tablet in te nemen, neem het dan direct als u er aan denkt. Als het echter bijna tijd is om uw volgende dosis van dit geneesmiddel in te nemen, sla dan de gemiste dosis over en neem alleen de volgende reguliere dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Indien u besluit om met dit middel te stoppen voordat de voorgeschreven behandelingsduur is afgelopen, dient u dit eerst te overleggen met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen – stop met het gebruik van CONBRIZA en ga direct naar een arts

Soms (bij meer dan 1 op de 1000 personen):

- Wanneer u verschijnselen heeft die duiden op een bloedstolsel in de benen of longen, zoals een pijnlijke zwelling en rode verkleuring van de benen, plotselinge pijn op de borst, of moeilijkheden met de ademhaling;
- Wanneer u verschijnselen heeft die duiden op een bloedstolsel in het oog (retinale ader), zoals eenzijdige gezichtsstoornis of vermindering van het gezichtsvermogen of vervaging of verlies van het gezichtsvermogen in één oog;
- Wanneer u één of meerdere van de symptomen krijgt uit de lijst onder “**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**”

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Wanneer u andere symptomen heeft die het oog en/of het gezichtsvermogen aantasten (lichtvonken of lichtflitsen zien, vernauwing van het gezichtsveld, en zwelling van het oog of het ooglid)

Andere bijwerkingen

Sommige patiënten hebben de volgende bijwerkingen ervaren tijdens het gebruik van CONBRIZA:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Spierkrampen (inclusief kramp in het been)
- Opvliegers
- Zwelling van de handen, voeten en benen (perifeer oedeem)

Vaak (bij meer dan 1 op de 100 personen):

- Allergische reactie (inclusief overgevoeligheid en netelroos)
- Uitslag, jeuk
- Droge mond
- Verhoogde bloedtriglyceriden (vet dat in uw bloed wordt gevonden)
- Verhoogde leverenzymen
- Slaperigheid

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Palpaties (bewust zijn van uw hartslag)
- Droog oog, oogpijn, verminderde gezichtsscherpte, vermindering van het gezichtsvermogen, blefarospasme (abnormaal, onwillekeurig knipperen of krampachtig sluiten van de oogleden).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bazedoxifen. Elke filmomhulde tablet bevat bazedoxifenacetaat overeenkomend met 20 mg bazedoxifen.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microcrystallijne cellulose, gepregelatiniseerd zetmeel (maïs), natriumzetmeelglycolaat, natriumlaurylsulfaat, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat, ascorbinezuur, hypromellose, titaandioxide (E171) en macrogol 400 (zie rubriek 2 “Conbriza bevat lactose en natrium”).

Hoe ziet CONBRIZA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

CONBRIZA wordt geleverd als een witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tablet bedrukt met “WY20”. De lengte van de tablet is ongeveer 1,5 cm. De tabletten zijn verpakt in PVC/Aclar blisters en zijn verkrijgbaar als verpakkingen van 7, 28, 30, 84 of 90 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
County Kildare,
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvijā
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 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).