

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CONBRIZA 20 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukket tablet indeholder bazedoxifenacetat svarende til 20 mg bazedoxifen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 142,8 mg (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet.

Hvid til offwhite kapselformet, filmoverttrukket tablet præget med "WY20" på den ene side. Tabletten er ca. 1,5 cm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CONBRIZA er indiceret til behandling af postmenopausal osteoporose hos kvinder med øget risiko for fraktur. Der er påvist en signifikant reduktion i forekomsten af vertebrale frakturer. Virkningen på hoftefrakturer er ikke fastlagt.

Når der for den enkelte postmenopausale kvinde skal vælges mellem CONBRIZA eller andre behandlinger, herunder østrogen, skal menopausale symptomer, virkning på uterus og brystvæv samt kardiovaskulære fordele og ulemper tages med i overvejelserne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis CONBRIZA er én tablet én gang dagligt på et hvilket som helst tidspunkt af dagen i forbindelse med et måltid eller imellem måltiderne (se pkt. 5.2).

Der bør tages supplerende calcium og/eller vitamin D, hvis den daglige indtagelse er utilstrækkelig.

Doser højere end 20 mg anbefales ikke, da der ikke er nogen påviseligt øget effekt, og da højere doser kan være forbundet med øget risiko (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Bazedoxifen er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed hos denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det er ikke nødvendigt at tilpasse dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden ved og virkningen af bazedoxifen er ikke vurderet hos patienter med nedsat leverfunktion. Lægemidlet bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre patienter

Dosisjustering på grund af alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af bazedoxifen i den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv eller tidligere anamnese med venøse tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.

CONBRIZA er kun indiceret til anvendelse af postmenopausale kvinder. Bazedoxifen må ikke tages af fertile kvinder (se pkt. 4.6 og 5.3).

Uforklaret uterin blødning.

Patienter med tegn eller symptomer på endometrie-cancer. Sikkerheden for denne patientgruppe er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvendelse af CONBRIZA hos kvinder med øget risiko for venøse tromboemboliske hændelser anbefales ikke. CONBRIZA er forbundet med en øget risiko for venøs tromboemboli (VTE). I kliniske forsøg blev den højeste VTE-rate observeret i det første behandlingsår med en relativ risiko på 2,69 sammenlignet med placebo. Efter 3 år var den relative risiko 1,63 og efter en 5-års forsøgsperiode 1,50; efter 7 år var den relative risiko 1,51 (se pkt. 4.8 og 5.1). I kliniske forsøg omfattede risikofaktorerne forbundet med VTE-hændelser: fremskreden alder, adipositas, immobilisering, kirurgi, større traume og malign sygdom. CONBRIZA bør afbrydes før og under langvarig immobilisering (f.eks. postoperativ restitution og langvarigt sengeleje), og den bør først genoptages, når patienten er fuldt mobiliseret. Derudover skal kvinder, der tager CONBRIZA, rådes til jævnlige bevægelser i forbindelse med langvarig rejse.

Bazedoxifen er ikke blevet undersøgt hos præmenopausale kvinder. Dets sikkerhed hos præmenopausale kvinder er ikke blevet fastslået, og det anbefales ikke at bruge det i denne population.

Der er ikke påvist nogen endometrieproliferation. Enhver uterin blødning under behandling med CONBRIZA er uventet og bør undersøges grundigt.

Bazedoxifen er ikke blevet undersøgt hos kvinder med triglyceridniveauer > 300 mg/dl ($> 3,4$ mmol/l). Det kan medføre højere serumniveauer af triglycerider. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter med kendt hypertriglyceridæmi (se pkt. 5.1).

Sikkerheden ved CONBRIZA for patienter med brystcancer er ikke blevet undersøgt. Der foreligger ingen data vedrørende samtidig brug af stoffer, der bruges til behandling af tidlig eller fremskreden brystcancer. Bazedoxifen anbefales derfor ikke til behandling eller forebyggelse af brystcancer.

Bazedoxifen er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed hos denne population.

Patienter med nedsat leverfunktion viste en stigning på [gennemsnitligt] 4,3 gange i arealet under kurven (AUC) sammenlignet med kontrolgrupperne. Lægemidlet bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Conbriza indeholder laktose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose-malabsorption bør ikke behandles med dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I en 30-dages undersøgelse øgede bazedoxifen koncentrationerne af hormonbindende globulin, herunder kortikosteroidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG) og thyroxinbindende globulin (TBG).

Bazedoxifen metaboliseres af uridindiphosphat-glukuronosyltransferase (UGT) –enzymer i tarmen og leveren (se pkt 5.2). Metabolisering af bazedoxifen kan øges ved samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at inducere UGT'er, såsom rifampin, phenobarbital, carbamazepin og phenytoin. Dette kan potentielt føre til nedsatte systemiske koncentrationer af bazedoxifen.

Bazedoxifen gennemgår en ringe eller ingen cytokrom P450 (CYP)-medieret metabolisme. Bazedoxifen hverken inducerer eller hæmmer aktiviteten i de vigtigste CYP-isoenzymer. *In vitro*-data tyder på, at bazedoxifen sandsynligvis ikke interagerer med samtidigt administrerede lægemidler via CYP-medieret metabolisme.

Der var ingen signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem bazedoxifen og følgende medicinske produkter: Ibuprofen, atorvastatin, azithromycin, eller et antacid indeholdende aluminium og magnesiumhydroxid. Baseret på bazedoxifens *in vitro* plasmaproteinbindende egenskaber er interaktioner med warfarin, digoxin og diazepam ikke sandsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

CONBRIZA må kun bruges til behandling af postmenopausale kvinder. Det er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder (se pkt. 4.3). Erfaringsgrundlaget for anvendelse af bazedoxifen til gravide er utilstrækkeligt. Reproduktionstoksicitet er set i forsøg med kaniner (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Amning

Det vides ikke, om bazedoxifen udskilles i human mælk. CONBRIZA er kun indiceret til anvendelse af postmenopausale kvinder (se pkt 4.3) og bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Forsøg med rotter har vist uønskede virkninger på fertilitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

CONBRIZA påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

I kliniske forsøg blev søvnighed dog rapporteret som en bivirkning, og patienterne skal informeres om den mulige virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter kan opleve synsforstyrrelser som f.eks. nedsat synsskarphe d eller sløret syn. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal patienterne informeres om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, som kræver præcis visuel perception, før symptomerne er forsvundet, eller før de har talt med en læge om, at det er sikkert at gøre det.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved CONBRIZA er blevet evalueret i to dobbeltblindede, randomiserede, placebo- og aktivt kontrollerede, multicenter-, fase 3-forsøg: et treårigt osteoporose-behandlingsforsøg med 7.492 evaluerbare postmenopausale kvinder (1.886 kvinder fik bazedoxifen 20 mg, 1.872 kvinder fik bazedoxifen 40 mg, 1.849 kvinder fik raloxifen, og 1.885 kvinder fik placebo) og et toårigt osteoporose-forebyggelsesforsøg med 1.583 evaluerbare postmenopausale kvinder (321 kvinder fik bazedoxifen 10 mg, 322 kvinder fik bazedoxifen 20 mg, 319 kvinder fik bazedoxifen 40 mg, 311 kvinder fik raloxifen, og 310 kvinder fik placebo).

Sværhedsgraden af de fleste af de bivirkninger, der forekom under de kliniske forsøg, var let til moderat og medførte ikke seponering af behandlingen.

De hyppigst forekommende lægemiddelrelaterede bivirkninger i dobbeltblindede, randomiserede forsøg var hedeure og muskelspasmer (herunder kramper i benene).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Sikkerhedsdata i den følgende tabel stammer fra både kliniske studier samt spontan indberetning efter markedsføringen.

Bivirkningerne er opstillet ud fra følgende hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe opstilles bivirkningerne efter, hvor alvorlige de er.

System organ class	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).
Immunsystemet		Overfølsomhed		
Nervesystemet		Søvnighed		
Øjne			Retinal venetrombose*	Synsforstyrrelser/okulære hændelser [#]
Hjerte				Palpitationer

System organ class	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).
Vaskulære sygdomme	Hedeture		Dyb venetrombose*, superficiel tromboflebitis	
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli*	
Mave-tarmkanalen		Tør mund		
Hud og subkutane væv		Urticaria, udslæt, pruritus		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer (herunder kramper i benene)			
Almene symptomer og reaktioner på administrationssedet	Perifert ødem			
Undersøgelser		Forhøjet indhold af triglycerider i blodet, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*I osteoporose-behandlingsforsøget med 7.492 evaluerbare forsøgsdeltagere (gennemsnitsalder 66 år) havde de bazedoxifen-behandlede kvinder forhøjet risiko for venøs tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose). I den 3-årige forsøgsperiode var hyppigheden pr. 1.000 kvinderår 2,86 i gruppen, der fik bazedoxifen 20 mg, og 1,76 i placebo-gruppen, og i løbet af 5-års forsøgsperioden var den 2,34 i bazedoxifen 20 mg-gruppen og 1,56 i placebo-gruppen. I den 7-årige forsøgsperiode var hyppigheden pr. 1.000 kvindeår 2,06 i bazedoxifen 20 mg-gruppen og 1,36 i placebo-gruppen. VTE-raten var højest i det første år med en relativ risiko på 2,69. Efter 3 år var den relative risiko 1,63 og efter en 5-års forsøgsperiode 1,50 (se pkt. 5.1). Efter 7 års-forsøgsperioden var den relative risiko 1,51 (se pkt. 5.1). Andre tromboemboliske hændelser forekom også.

#Efter markedsføring er der rapporteret om okulære bivirkninger ud over retinal venetrombose. Disse rapporter omfatter nedsat synsskarphed, sløret syn, fotopsi, synsfeltforstyrrelser, unormalt syn, tørre øjne, øjenlågsødem, blefarospasme, smerter i øjnene, hævede øjne. Den underliggende årsag til disse bivirkninger er usikker. Patienterne bør rådes til at søge lægehjælp, hvis okulære symptomer forekommer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot i tilfælde af overdosering, og behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og andre genitalsystemmodulerende midler, selektiv østrogenreceptormodulator, ATC-kode: G03XC02.

Virkningsmekanisme

Bazedoxifen tilhører en klasse af stoffer, der går under betegnelsen selektive østrogenreceptor-modulatorer (SERM). Bazedoxifen virker som en østrogenreceptoragonist og/eller som en østrogenreceptorantagonist afhængigt af celle- og vævstype og mål-gener. Bazedoxifen nedsætter knogleresorption og reducerer biokemiske markører for knogleomsætning til det præmenopausale område. Disse virkninger på knogleremodellering medfører øget knoglemineraltæthed (BMD), som atter medvirker til en nedsat risiko for frakturer. Bazedoxifen fungerer primært som en østrogenreceptorantagonist i uterint væv og brystvæv.

Klinisk virkning

Virkningen af bazedoxifen blev fastslået i to dobbeltblindede, randomiserede, placebo- og aktivt kontrollerede, multicenter-, fase 3-forsøg: et 3-årigt osteoporose-behandlingsforsøg og et 2-årigt osteoporose-forebyggelsesforsøg.

Osteoporose-behandlingsforsøget

I osteoporose-behandlingsforsøget fik 7.492 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder 66 år, interval 50 til 85 år, og gennemsnitlig periode siden menopause 19,5 år) bazedoxifen (20 eller 40 mg dagligt), raloxifen (60 mg dagligt) eller placebo med henblik på evaluering af incidensen af nye vertebrale frakturer over 3 år (3-årigt hovedforsøg). Det 3-årige hovedforsøg blev forlænget to gange med to 2-års dobbeltblind, placebo-kontrollerede forlængelser, hvilket gav en samlet behandlingseffektivitet på op til 7 år (7-årigt forsøg). I alt 3.146 personer fortsatte i den første 2-årige forlængelsesperiode (bazedoxifen 20 mg: n=1.047, bazedoxifen 40/20 mg: n=1.041, placebo: n=1.058). Bazedoxifen 40 mg dosis blev nedsat til en 20 mg dosis efter cirka 4 år. Raloxifen-gruppen blev stoppet i løbet af den første 2-årige forlængelse. I alt 1.732 forsøgspersoner fortsatte i den anden 2-årsforlængelse (bazedoxifen 20 mg: n=560, bazedoxifen 40/20 mg: n=582 og placebo n=590). Alle skulle have 1.200 mg calcium og 400 IE vitamin D dagligt.

I forsøget indgik overvejende kaukasiske (87,3 %) forsøgspersoner, som havde enten osteoporose uden vertebral fraktur ved baseline (BMD T-score ved columna lumbalis eller collum femoris på mellem -2,5 og -4,0) eller osteoporose med mindst en mild vertebral fraktur ved baseline. Den gennemsnitlige T-score ved baseline var -2,4 for columna lumbalis og -1,7 for collum femoris.

Der var en signifikant reduktion i incidensen af nye vertebrale frakturer efter 3 års behandling med bazedoxifen 20 mg (42 %), bazedoxifen 40 mg (37 %) og raloxifen 60 mg (42 %) sammenlignet med placebo. Reduktionen i incidensen af vertebral frakturer var sammenlignelig for bazedoxifen- og raloxifen-behandlingsgrupperne. Behandlingseffekten var sammenlignelig for forsøgspersoner med og forsøgspersoner uden prævalente udbredte vertebrale frakturer (tabel 1).

Tabel 1: Bazedoxifens virkning på risikoen for vertebrale frakturer efter 3 års behandling

	Antal forsøgsdeltagere		Absolut	Relativt fald i
	Bazedoxifen	Placebo	fald i risiko	risiko
	20 mg			(95 %-CI)
Antal forsøgsdeltagere i alt	n = 1.724	n = 1.741		
Antal (%) ^a forsøgsdeltagere med nye vertebrale frakturer	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % ^b (11 %, 62 %)
Forsøgsdeltagere uden fraktur ved baseline	n = 757	n = 760		
Antal (%) ^a forsøgsdeltagere med ≥ 1 ny vertebral fraktur	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % ^c
Forsøgsdeltagere med ≥ 1 fraktur ved baseline	n = 967	n = 981		
Antal (%) ^a forsøgsdeltagere med ≥ 1 ny vertebral fraktur	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % ^d (6 %, 68 %)

^a Kaplan-Meier hyppighedsestimater

^b p-værdi = 0,015

^c p-værdi = 0,22

^d p-værdi = 0,035

Efter 5 års behandling vedblev forekomsten af nye vertebrale frakturer at være lavere i bazedoxifen 20 mg-gruppen (4,49 %) sammenlignet med placebo (6,82 %) med en relativ risikoreduktion på 36 % (p=0,014).

Efter 7 års behandling forblev forekomsten af nye vertebrale frakturer lavere i bazedoxifen 20 mg-gruppen (7,64 %) sammenlignet med placebo (9,90 %) med en relativ risikoreduktion på 30 % (p=0,022).

For de enkelte grupper var incidensen af non-vertebrale osteoporose-relaterede frakturer sammenlignelig: bazedoxifen 20 mg: 5,68 %, raloxifen 60 mg: 5,87 % og placebo: 6,26 %. I en post hoc-analyse blev 10-års-sandsynligheden for fraktur bestemt som et indeks af risikoen for fraktur ved baseline. For hele forsøgspopulationen var den gennemsnitlige 10-års-sandsynlighed for en omfattende osteoporose-fraktur 11 %. Hos de forsøgsdeltagere, der var blevet behandlet med bazedoxifen, var frakturincidensen relateret til risikoen for fraktur ved baseline: Jo højere frakturrisiko, desto større var den gavnlige effekt af behandlingen med bazedoxifen. Hos forsøgsdeltagere med en 10-års-sandsynlighed for fraktur på 16 % eller derover var bazedoxifenbehandling forbundet med et signifikant fald i risikoen for alle kliniske frakturer.

I en post hoc-analyse faldt den relative risiko for non-vertebrale frakturer hos bazedoxifen-behandlede forsøgsdeltagere med øget fraktursandsynlighed. Hos forsøgsdeltagere med en fraktursandsynlighed på 20 % eller derover (n = 618) faldt risikoen for non-vertebrale frakturer hos bazedoxifen-behandlede forsøgsdeltagere med 55 % (95 %-CI: 18-76) sammenlignet med placebo-behandlede deltagere.

Stigningen i BMD i columna lumbalis var sammenlignet med placebo signifikant ved bazedoxifen 20 mg og raloxifen 60 mg efter 6 måneder (henholdsvis 1,02 % og 1,29 %), og den blev opretholdt i 3 år (henholdsvis 1,32 % og 2,08 %). Bazedoxifens virkning på BMD på andre dele af skelettet var den samme. Stigningerne i BMD sammenlignet med placebo vedblev at være statistisk signifikante i på alle skeletområder gennem de 5 års behandling med bazedoxifen. Efter 7 års behandling med bazedoxifen forblev stigningerne i BMD at være statistisk signifikante i collum femoris, trochanter femoris og hele hoften sammenlignet med placebo. Efter 7 år var stigningen fra *baseline* i BMD i columna lumbalis i bazedoxifen 20mg-gruppen ikke statistisk højere end i placebogruppen.

Det var påkrævet at afbryde forsøget i de tilfælde, hvor der forekom et usædvanligt stort knogletab eller der pludselig opstod vertebrale frakturer. Afbrydelser af denne art optrådte statistisk signifikant hyppigere i placebogruppen (4,0 %) end i grupperne, der fik bazedoxifen 20 mg eller raloxifen 60 mg (henholdsvis 2,8 % og 2,1 %).

Osteoporose-forebyggelsesforsøget

I forebyggelsesforsøget (1.583 deltagere, gennemsnitsalder 58 år, gennemsnitligt 11 år efter menopause) blev virkningen på BMD af bazedoxifen (10, 20 eller 40 mg dagligt), raloxifen (60 mg dagligt) og placebo sammenlignet. Alle forsøgsdeltagere fik calcium-tilskud dagligt, idet de fleste fik 600 mg calcium (f.eks. Caltrate™) dagligt, mens nogle fik op til 1.200 mg dagligt. Dette forsøg inkluderede forsøgsdeltagere, der havde en BMD T-score på større end -2,5 for columna lumbalis eller collum femoris. Medianen for T-scoren lå i området -0,6 til -1,4 afhængig af skeletområdet.

BMD blev opretholdt hos forsøgsdeltagere, der blev behandlet med bazedoxifen 20 mg og raloxifen 60 mg, mens der blev observeret signifikante BMD-tab hos patienter, der fik placebo. Stigningen i BMD i columna lumbalis med bazedoxifen 20 mg og raloxifen 60 mg sammenlignet med placebo var signifikant ved 6 måneder (henholdsvis 1,14 % og 1,26 %), og den blev opretholdt gennem 2 år (henholdsvis 1,41 % og 1,49 %). Bazedoxifens virkning på BMD på andre dele af skelettet var den samme.

Klinisk sikkerhed

Vurdering af knoglehistomorfometri og knogleomsætning

I osteoporose-behandlingsforsøget med 7.492 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder = 66 år), blev der efter administration af fluorokrom udtaget 121 knoglebiopsier fra hoftebenskammen hos forsøgsdeltagerne i bazedoxifen-, raloxifen- og placebo-grupperne (bazedoxifen 20 mg = 28, bazedoxifen 40 mg = 29, raloxifen 60 mg = 32, placebo = 32) efter ca. 2 eller 3 år behandling. Histologisk vurdering af knoglebiopsierne fra alle behandlingsgrupperne viste, at der hos alle behandlede forsøgsdeltagere var dannet normalt lamellært knoglevæv. Der var ingen tegn på osteomalaci, peritrabekulær fibrose- eller marvfibrose, celletoksicitet eller ikke-lamellær knogle i nogen af knoglebiopsiprøverne hos nogen af behandlingsgrupperne. Histomorfometrisk vurdering viste normal mineralisering påvist ved tilstedeværelsen af normal osteoid tykkelse, normal mineraliseringslatenstid og mineraloptagelseshastighed.

I osteoporose-behandlingsforsøget medførte behandlingen med bazedoxifen 20 mg og raloxifen 60 mg et signifikant fald i serummarkører for knogleresorption (C-telopeptid) og knogledannelse (osteocalcin) sammenlignet med placebo, hvilket tyder på et fald i knogleomsætningen. I forbindelse med bazedoxifen-behandling blev der for C-telopeptid og osteocalcin observeret mediane fald på over 25 % sammenlignet med baseline. Lignende fald i knogleomsætningen er blevet observeret i osteoporose-forebyggelsesforsøget.

Virkning på lipidmetabolismen og det kardiovaskulære system

I osteoporose-behandlingsforsøget viste bazedoxifen 20 mg og raloxifen 60 mg efter 3 års behandling signifikante fald i det samlede kolesterolindhold i serum, lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol og en signifikant stigning i højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol sammenlignet med placebo. Den mediane procentvise ændring af samlet kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol med bazedoxifen 20 mg i forhold til baseline var henholdsvis -3,75 %, -5,36 % og 5,10 % og var sammenlignelig med værdien for raloxifen 60 mg. Virkningen på triglycerider hos bazedoxifen 20 mg- og raloxifen 60 mg-grupperne var sammenlignelig med virkningen hos placebo-gruppen. Denne lipidprofil blev opretholdt under de 7 års behandling. Behandlingens virkning på lipider var tilsvarende i osteoporose-forebyggelsesforsøget. Den kliniske betydning af disse ændringer er ikke blevet fastlagt.

I osteoporosebehandlingsforsøget med 7.492 personer (gennemsnitsalder = 66 år) havde kvinder, der blev behandlet med bazedoxifen en øget risiko for VTE (dyb venetrombose, lungeemboli og retinal

venetrombose) (se pkt. 4.8). Den højeste VTE-rate per 1.000 kvindeårs opfølgning blev observeret i løbet af det første år: 4,64 i bazedoxifen 20 mg-gruppen og 1,73 i placebo-gruppen (relativ risiko 2,69). Raten per 1.000 kvindeår efter 3 år var 2,86 i bazedoxifen 20 mg-gruppen og 1,76 i placebo-gruppen (relativ risiko 1,63). Raten per 1.000 kvindeår efter 5 år var 2,34 i bazedoxifen 20 mg-gruppen og 1,56 i placebo-gruppen (relativ risiko 1,50). Efter 7 år var hyppigheden pr. 1.000 kvindeår 2,06 i bazedoxifen 20 mg-gruppen og 1,36 i placebo-gruppen (relativ risiko 1,51).

Cerebrovaskulære virkninger

I det 3-årige hovedforsøg var raten per 1.000 kvindeår for iskæmisk apopleksi ens i de to grupper, der fik henholdsvis 20 mg bazedoxifen (1,98) og placebo (2,2) og højere i gruppen, der fik 40 mg bazedoxifen (2,72). Raten per 1.000 kvindeår for transitorisk cerebral iskæmi var ens i de to grupper, der fik henholdsvis 20 mg bazedoxifen (1,1) og placebo (0,88) og højere i gruppen, der fik 40 mg bazedoxifen (1,59).

Efter 5 års behandling var raten per 1.000 kvindeår for iskæmisk apopleksi ens i grupperne, der fik 20 mg bazedoxifen (1,87) og placebo (2,02). Raten per 1.000 kvindeår for TCI var højere i bazedoxifen 20 mg-gruppen (0,94) sammenlignet med placebo-gruppen (0,62).

Efter 7 års behandling var hyppigheden af iskæmisk apopleksi pr. 1.000 kvindeår ens i bazedoxifen 20 mg-gruppen (1,78) og placebo-gruppen (1,78). Hyppigheden af TIA pr. 1.000 kvindeår var højere i bazedoxifen 20 mg-gruppen (0,96) sammenlignet med placebo-gruppen (0,55).

Virkning på uterus

I osteoporose-behandlingsforsøget blev der ved transvaginal ultralydsscanning påvist minimale ændringer i tykkelsen af endometriet efter 2 år hos de grupper, der blev behandlet med placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoxifen 20 mg (-0,07 mm, n=129) og raloxifen 60 mg (0,16 mm, n=110). Efter 3 år var der ingen tilfælde af endometriecancer og 1 tilfælde (0,1 %) af endometriehyperplasi blandt de forsøgsparticipanter, der blev behandlet med bazedoxifen 20 mg. Der var 1 tilfælde (0,1 %) af endometriecancer, 1 tilfælde af sarkom (0,1 %) og 1 tilfælde (0,1 %) af endometriehyperplasi blandt de forsøgsparticipanter, der blev behandlet med raloxifen 60 mg. Der var 3 tilfælde (0,2 %) af endometriecancer og 1 tilfælde (0,1 %) af endometriehyperplasi i placebo-gruppen. Der blev diagnosticeret endometriepolypper hos 10 forsøgsparticipanter i bazedoxifen 20 mg-behandlingsgruppen, hos 17 forsøgsparticipanter i raloxifen 60 mg-behandlingsgruppen og hos 11 forsøgsparticipanter i placebo-behandlingsgruppen til og med måned 36.

Efter 5 års behandling ændrede endometrietykkelsen i bazedoxifen 20 mg-gruppen sig ikke og vedblev at være den samme som i placebo-gruppen. Der var ingen tilfælde af endometrie cancer i bazedoxifen 20 mg-gruppen sammenlignet med 6 tilfælde i placebo-gruppen ($p<0,05$).

Efter 7 års behandling var endometrietykkelsen i bazedoxifen 20 mg-gruppen uændret og var sammenlignelig med placebo-gruppen. Der var ingen tilfælde af endometriecancer i bazedoxifen 20 mg-gruppen sammenlignet med 7 tilfælde i placebo-gruppen ($p<0,008$).

I osteoporose-forebyggelsesforsøget blev der ved transvaginal ultralydsscanning påvist minimale ændringer i tykkelsen af endometriet efter 2 år sammenlignet med baseline hos de grupper, der blev behandlet med placebo (-0,24 mm, n=154), bazedoxifen 20 mg (-0,06 mm, n=158) og raloxifen 60 mg (0,01 mm, n=154). Der blev ikke fundet nogen tilfælde af hyperplasi eller endometriemalignitet hos nogen af de forsøgsparticipanter, der var blevet behandlet med bazedoxifen eller raloxifen.

Virkning på brystet

I osteoporose-behandlingsforsøget var incidensen af brystrelaterede bivirkninger hos bazedoxifengruppen sammenlignelig med incidensen i placebo-gruppen ved 3 år. Der var 5 tilfælde af mammacancer pr. 4.591 person-års opfølgning i bazedoxifen 20 mg-gruppen (1,09 pr. 1.000), 7 tilfælde af mammacancer pr. 4.526 person-års opfølgning i raloxifen 60 mg-gruppen (1,55 pr. 1.000) og 8 tilfælde af mammacancer pr. 4.604 person-års opfølgning i placebo-gruppen (1,74 pr. 1.000). Efter 5 års behandling var der 9 tilfælde af mammacancer i bazedoxifen 20 mg-gruppen (1,40 per

1.000 kvindeår) og 10 tilfælde i placebogruppen (1,59 pr 1.000 kvindeår). Efter 7 års behandling var der 13 tilfælde af brystcancer i bazedoxifen 20 mg-gruppen (1,78 pr. 1.000 kvindeår) og 11 tilfælde i placebogruppen (1,50 pr. 1.000 kvindeår)

I osteoporose-forebyggelsesforsøget var incidensen af brystrelaterede bivirkninger (ømhed i brystet, smerte, mammacancer, benigne neoplasmer i brystet) i bazedoxifen 20 mg-gruppen og raloxifen 60 mg-gruppen sammenlignelig med incidensen i placebogruppen.

I forsøget med brysttæthed, som var et supplerende forsøg til osteoporosebehandlingsforsøget, blev 444 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder = 59 år) med osteoporose fra alle 4 behandlingsgrupper vurderet med henblik på mammografiske ændringer i brysttæthed efter 24 måneder. Gennemsnitsændringerne i mammografisk brysttæthed i bazedoxifen 20 mg-gruppen var signifikant reduceret i forhold til baseline (-1,45 procentpoint, $p < 0,05$), mens der ikke blev observeret nogen ændringer i placebo-gruppen (-0,15 procentpoint).

Virkning på thyroidea- og ovariecancer

I osteoporose-behandlingsforsøget med 7.492 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder 66 år) var der efter 7 års behandling 5 tilfælde af thyroideacancer (0,69 pr. 1.000) blandt de 1.886 forsøgspersoner, der blev behandlet med bazedoxifen (20 mg), og 1 tilfælde af thyroideacancer (0,14 pr. 1.000) blandt de 1.885 forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo. Der var ingen tilfælde af thyroideacancer i 40 mg-behandlingsgruppen efter op til 5 år.

I osteoporose-behandlingsforsøget med 7.492 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder 66 år) var der efter 7 års behandling 5 tilfælde af ovariecancer (0,69 pr 1.000) blandt de 1.886 forsøgspersoner, der blev behandlet med bazedoxifen (20 mg), og ingen tilfælde af ovariecancer blandt de 1.885 forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo. Der var 1 tilfælde af ovariecancer i 40 mg-behandlingsgruppen efter op til 5 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Bazedoxifens gennemsnitlige farmakokinetiske parametre efter multiple doser hos raske postmenopausale ambulante kvinder, der var naturligt postmenopausale, eller som havde fået foretaget bilateral ooforektomi, er opsummeret i tabel 2.

Tabel 2. Bazedoxifens gennemsnitlige farmakokinetiske parametre \pm SD (n = 23)

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

Absorption

Bazedoxifen absorberes hurtigt med en t_{\max} på ca. 2 timer og udviser en lineær stigning i plasmakoncentrationer ved enkeltdoser fra 0,5 mg op til 120 mg og multiple daglige doser fra 1 mg til 80 mg. Bazedoxifens absolutte biotilgængelighed er ca. 6 %.

Når bazedoxifen blev administreret i enkeltdoser på 20 mg sammen med et fedtrigt måltid, steg C_{\max} og AUC med henholdsvis 28 % og 22 %. Et yderligere forsøg med henblik på at vurdere virkningen af et standardiseret mellemfedt måltid på bazedoxifens farmakokinetik ved *steady state* viste en stigning på 42 % og 35 % i henholdsvis C_{\max} og AUC ved administration af 20 mg bazedoxifen sammen med et måltid. Da disse ændringer ikke betragtes som klinisk relevante, kan bazedoxifen administreres uden hensyntagen til måltider.

Fordeling

Efter intravenøs administration af bazedoxifen i en dosis på 3 mg er fordelingsvolumen $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Bazedoxifen har en høj plasmaproteinbinding (98 % - 99 %) *in vitro*.

Biotransformation

Bazedoxifens metaboliske fordeling hos postmenopausale kvinder er blevet bestemt efter peroral administration af 20 mg radioaktivt mærket bazedoxifen. Bazedoxifen metaboliseres i udstrakt grad hos kvinder. Glukuronidering er den vigtigste metaboliseringsvej. Kun ringe eller ingen cytokrom P450-medieret metabolisme er påvist. Bazedoxifen-5-glukuronid er den vigtigste cirkulerende metabolit. Koncentrationerne af dette glukuronid er ca. 10 gange højere end koncentrationerne af det uomdannede aktive stof i plasma.

Elimination

Bazedoxifen elimineres med en halveringstid på ca. 30 timer. *Steady state*-koncentrationer opnås i den anden uge ved administration én gang dagligt. Bazedoxifens tilsyneladende orale clearance er ca. 4 til 5 l/t/kg. Størstedelen af radioaktivt mærket bazedoxifen udskilles gennem fæces, og mindre end 1 % af dosen udskilles gennem urinen.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Fordelingen af en bazedoxifen 20 mg, enkeltdosis, blev sammenlignet hos patienter med nedsat leverfunktion [Child-Pugh-klasse A (n=6), B (n=6) og C (n=6)] og forsøgspartagere med normal leverfunktion (n=18). Patienter med nedsat leverfunktion viste i gennemsnit en stigning i AUC på 4,3 sammenlignet med kontrolgrupperne. Sikkerhed og virkning er ikke blevet yderligere vurderet hos patienter med leverinsufficiens. Lægemidlet bør ikke anvendes til denne patientpopulation (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede tilgængelige kliniske data (n=5) for forsøgspartagere med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Bazedoxifen 20 mg blev administreret som enkeltdosis til disse forsøgspartagere. Minimale mængder bazedoxifen blev udskilt i urinen. Nedsat nyrefunktion havde kun ringe eller ingen indflydelse på bazedoxifens farmakokinetik, og dosisjustering er ikke nødvendig.

Ældre patienter

Farmakokinetikken for bazedoxifen 20 mg, enkeltdosis, blev evalueret i et forsøg med 26 raske postmenopausale kvinder. Sammenlignet med kvinder i alderen 51 til 64 år (n=8) havde kvinder i alderen 65 til 74 år (n=8) en gennemsnitlig stigning i AUC på 1,5, og kvinder i alderen > 75 år (n=8) havde en gennemsnitlig stigning i AUC på 2,3. Denne stigning kunne mest sandsynligt henføres til aldersrelaterede ændringer i leverfunktionen. Dosisjustering på grund af alder anbefales ikke.

Pædiatrisk population

Bazedoxifens farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos den pædiatriske population.

Race

Der blev ikke observeret nogen farmakokinetiske forskelle på baggrund af etnisk gruppe.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I forsøg med kaniner forekom der ved maternelle toksiske doser på $\geq 0,5$ mg/kg/dag (1,5 gange den humane eksponering) abort og højere incidens af anomalier i hjerte (ventrikelseptum-defekt) og bevægeapparat (forsinkelse i ossifikation, misdannelse eller skævhed i knogler primært i rygsøjle og

kranium) samt fosteranomalier. Behandling af rotter med maternelt toksiske doser ≥ 1 mg/kg/dag ($\geq 0,3$ gange den humane eksponering) resulterede i et lavere antal levende fostre og/eller lavere legemsvægt hos fostrene. Der blev ikke observeret nogen anomalier i fosterudvikling.

Hunrotter fik administreret daglige doser på 0,3 til 30 mg/kg (0,03 til 8 gange den humane eksponering) før og under parring med ubehandlede hanrotter. Brunstperioder og fertilitet blev påvirket negativt i alle bazedoxifen-behandlede hungrupper.

Bazedoxifen-behandlingens virkninger på knogler, uterus og brystkirtler blev vurderet hos ooforektomerede rotter (0,15 til 1,5 mg/kg/dag) og ikke-menneskeaber [*Cynomolgus macaques*] (0,2 til 25,0 mg/kg/dag). Hos rotter forebyggede bazedoxifen-behandling i ca. ét år delvist virkningerne af ooforektomi på flere parametre for bevægeapparatet (knoglemineralindhold, knoglemineraltæthed, knoglearkitektur). Yderligere reduceredes vådvægten af uterus sammenlignet med ubehandlede dyr, og histologisk undersøgelse viste kun ringe eller ingen forskel sammenlignet med ubehandlede kontrolgrupper. Hos aber resulterede en 18-måneders behandling med bazedoxifen i delvis bevarelse af den kortikale og den spongiøse knoglemasse som bestemt ved måling af BMD. Den delvise bevarelse af knoglemassen blev opnået ved en reduktion i den ooforektomi-inducerede stigning i knogleomsætningen, som blev evalueret ved biokemiske markører for knogleomsætning og histomorfometriske indekser målt i spongiøs og kortikal knogle. Først og fremmest havde administration af bazedoxifen ingen skadelige virkninger på knoglekvaliteten hos nogen af de to arter. I lighed med resultaterne for gnavere, resulterede bazedoxifen-behandlingen hos ikke-humane primater i atrofi af uterus og brystkirtler uden anden histologisk differentiering i forhold til ubehandlede dyr.

Forsøg med gentagne doser hos gnavere med normal cyklus og cynomolgusaber viste en tydelig stimulering af follikelvækst i ovariet uden ægløsning, hvilket medførte delvist hæmorrhagiske ovariecyster og tydeligt forhøjede østradiolniveauer. Denne farmakologiske virkning ved bazedoxifen kan også forventes hos præmenopausale kvinder, men den betragtes som klinisk irrelevant hos postmenopausale kvinder.

I 6-måneders karcinogenicitetsforsøg med transgene mus var der øget incidens af benigne granulosa-celletumorer i ovarierne hos hunmus, der fik 150 eller 500 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering (AUC) for bazedoxifen hos disse grupper var 35 og 69 gange større end eksponeringen hos postmenopausale kvinder, som fik administreret 20 mg/dag i 14 dage.

I et 2-årigt karcinogenicitetsforsøg med rotter blev der observeret en øget incidens af benigne granulosa-celletumorer i ovarierne hos hunrotter ved koncentrationer i kosten på 0,03 og 0,1 %. Den systemiske eksponering (AUC) for bazedoxifen hos disse grupper var 2,6 og 6,6 gange større end eksponeringen hos postmenopausale kvinder, som fik administreret 20 mg/dag i 14 dage.

Observationen af benigne granulosa-celletumorer i ovarierne hos hunmus og hunrotter, som fik administreret bazedoxifen, er en klasseeffekt af SERM, der er forbundet med bazedoxifens farmakologi hos gnavere ved behandling i den reproduktive del af deres liv, når deres ovarier fungerer og responderer på hormonal stimulering.

Bazedoxifen var ikke genotoksisk eller mutagent i en række test, herunder bakteriel omvendt mutationsanalyse *in vitro*, fremadrettet mutationsanalyse *in vitro* med celler fra pattedyr på thymidinkinase (TK \pm) locus i L5178Y-lymfomceller fra mus, kromosomaberrationsanalyse *in vitro* på ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO), og mikronukleusanalyse *in vivo* på mus.

Bazedoxifen forårsagede kortikomedullær nefrocalcinose og øgede spontan kronisk progressiv nefropati hos hanrotter. Der sås en patologisk ændring af urinparametrene. I langtidsundersøgelser blev der observeret nyretumorer (adenomer og carcinomer) ved alle de afprøvede doser, hvilket mest sandsynligt er en konsekvens af denne kroniske beskadigelse af nyrerne. I en 2-årig undersøgelse af karcinogenicitet, hvor bazedoxifen blev administreret oralt i maden til rotter i doser på 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % eller 0,1 %, sås eksponeringer - baseret på overfladeareal (mg/m²) - på cirka 0,6 til 23

gange og 0,9 til 31 gange den kliniske dosis på 20 mg hos henholdsvis hanner og hunner. Eftersom kronisk progressiv nefropati og kortikomedullær nefrocalcinose mest sandsynligt er specifikke for rotter, er disse fund formentlig ikke relevante for mennesker.

I en 18-måneders undersøgelse af effekten på knoglerne hos gamle cynomolgusaber uden æggestokke blev bazedoxifen administreret oralt til aberne i doser på 0, 0,2, 0,5, 1, 5 eller 25 mg/kg/dag, og resultatet var eksponeringer – baseret på overfladeareal (mg/m²) – på cirka 0,2 til 24 gange den kliniske dosis på 20 mg. Nyrecellecancer blev set i denne undersøgelse. Disse tumorer menes at være spontane nyrecellecancer, som er kendt for at forekomme hos ikke-humane primater og er sandsynligvis ikke relevante for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Prægelatineret stivelse (majs)
Natriumstivelsesglycolat
Natriumlaurylsulfat
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat
Ascorbinsyre

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/Aclar-blisterpakninger med 7, 28, 30, 84 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 17. april 2009

Dato for seneste fornyelse: 17. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CONBRIZA 20 mg filmovertukne tabletter
bazedoxifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder bazedoxifenacetat svarende til 20 mg bazedoxifen.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også laktose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter

7 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CONBRIZA

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CONBRIZA 20 mg filmovertrukne tabletter
bazedoxifen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

CONBRIZA 20 mg filmovertukne tabletter bazedoxifen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CONBRIZA
3. Sådan skal du tage CONBRIZA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CONBRIZA indeholder det aktive stof bazedoxifen og er et lægemiddel, der hører til en gruppe af ikke-hormonale lægemidler benævnt selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM). Det anvendes til behandling af knogleskørhed hos kvinder, som har nået klimakteriet og har en øget risiko for knoglebrud. Det virker ved at hæmme eller stoppe mindskningen af knogletætheden hos disse kvinder. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til behandling af knogleskørhed hos mænd.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CONBRIZA

Tag ikke CONBRIZA

- hvis du er allergisk over for bazedoxifen eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har eller har haft en blodprop (for eksempel i blodkarrene i dine ben, lunger eller øjne).
- hvis du er gravid eller stadig kan blive gravid. Denne medicin kan skade dit ufødte barn, hvis det tages under graviditeten.
- hvis du har en uforklaret blødning fra skeden. Dette skal undersøges af din læge.
- hvis du har aktiv livmoderkræft.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager CONBRIZA

- da din risiko for at få blodpropper kan være øget. Selvom disse blodpropper ikke forekommer særligt hyppigt, kan de medføre alvorlige medicinske problemer, invaliditet eller død. Tal med din læge for at finde ud af, om du har en øget risiko for blodpropper.

- hvis du er ude af stand til at røre dig (immobil) i nogen tid, fordi du sidder i kørestol, skal sidde ned i et længere stykke tid eller er sengeliggende, mens du kommer dig efter en operation eller en sygdom. Hvis du er på længerevarende rejser, bør du rejse dig og gå omkring eller bruge dine ben og fødder regelmæssigt. Det bør du gøre, fordi blodomløbet kan hæmmes, når man sidder ned i lang tid i samme stilling, og det kan øge risikoen for blodpropper. Hvis du er nødt til at sidde eller ligge stille i længere tid eller venter på en planlagt operation, er det vigtigt, at du taler med lægen om, hvordan du kan mindske risikoen for blodpropper.
- hvis du ikke er kommet i overgangsalderen (ikke har nået menopausen). CONBRIZA er kun blevet undersøgt hos kvinder, der er kommet i overgangsalderen og bør kun anvendes til dem..
- hvis du tidligere har haft forhøjede niveauer af den type fedt i blodet, der hedder triglycerider,
- hvis du har problemer med leveren eller svære problemer med nyrerne.
- hvis du oplever en blødning fra skeden, mens du tager CONBRIZA. Tal med lægen om det.
- hvis du har brystkræft, da der ikke er tilstrækkelig erfaring med brug af denne medicin til kvinder med denne sygdom.

De ovennævnte punkter er nogle af årsagerne til, at dette lægemiddel måske ikke egner sig til dig. Tal med din læge, inden du tager CONBRIZA, hvis et eller flere af punkterne gælder for dig.

Brug af anden medicin sammen med CONBRIZA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

CONBRIZA må kun bruges til behandling af kvinder, der har nået klimakteriet. Det må ikke tages af kvinder, der er gravide, eller som stadig kan få børn. Tag ikke dette lægemiddel, hvis du ammer, da det ikke vides, om det udskilles i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig døsigt efter at have taget dette lægemiddel, skal du undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Du kan muligvis opleve problemer med dit syn, f.eks. sløret syn, mens du tager dette lægemiddel. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller motorcykel eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, om det er sikkert at gøre det.

CONBRIZA indeholder lactose og natrium

Dette lægemiddel indeholder lactose, der er en sukkerart. Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte din læge, før du tager dette lægemiddel. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage CONBRIZA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Du skal tage dette lægemiddel så længe, som din læge har anvist. Dette lægemiddel skal tages hver dag for at behandle knogleskørhed.

- Den anbefalede dosis er 1 tablet dagligt via munden. Det er ikke mere effektivt at tage mere end én tablet om dagen, og det kan medføre flere risici ved behandlingen.
- Du kan tage tabletten på et hvilket som helst tidspunkt af dagen i forbindelse med et måltid eller mellem måltider.

- Dette lægemiddel skal tages sammen med en passende mængde calcium og D-vitamin. Spørg din læge for at finde ud af, om dit indtag af calcium og D-vitamin via kosten er tilstrækkeligt, og om du har brug for supplerende calcium og D-vitamin. Hvis du tager supplerende calcium og/eller D-vitamin, kan det tages samtidig med dette lægemiddel.

Hvis du har taget for mange CONBRIZA-tabletter

Fortæl det til lægen eller på apotekspersonalet, hvis du ved en fejltagelse tager for mange CONBRIZA.

Hvis du har glemt at tage CONBRIZA

Hvis du har glemt at tage en tablet, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det. Hvis det imidlertid næsten er tid til din næste dosis af dette lægemiddel, skal du springe den dosis over, som du glemte at tage, og tage din næste planlagte dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage CONBRIZA

Hvis du beslutter dig til at holde op med at tage dette lægemiddel før planlagt afslutning, skal du først tale med din læge herom.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger – stop med at tage CONBRIZA og kontakt lægen omgående.

Ikke almindelige (det sker hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Hvis du får symptomer på en blodprop i benene eller lungerne, f.eks. smertefulde hævelser og rødme på benene, pludselige brystsmarter eller vejrtrækningsbesvær.
- Hvis du får symptomer på en blodprop i øjet (i nethindens blodkar), f.eks. ensidige synsforstyrrelser eller forringet syn eller sløret syn eller synstab på ét øje.
- Hvis du får nogen af problemerne nævnt under ”**Tag ikke CONBRIZA**”

Ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Hvis du har andre bivirkninger, som påvirker øjne og/eller syn (hvis du ser gnister eller lysglimt, indsnævring af synsfeltet og hævede øjne eller øjenlåg).

Andre bivirkninger

Visse patienter oplever følgende bivirkninger, når de tager CONBRIZA

Meget almindelige (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Muskelkramper (herunder kramper i benene)
- Hedeture
- Hævede hænder, fødder og ben (perifert ødem)

Almindelige (det sker hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Allergiske reaktioner (inklusive overfølsomhed og nældefeber)
- Udslæt, kløe
- Mundtørhed
- Forhøjet niveau af den type fedt i blodet, der hedder blodtriglycerider
- Stigning i leverenzymtal
- Døsighed

Ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme)
- Tørre øjne, øjensmerter, nedsat synsskarphe, synsforringelse, unormal, ufrivillig blinken eller muskelsammentrækninger i øjenlågene (blefarospasme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CONBRIZA indeholder:

- Aktivt stof: Bazedoxifen. Hver filmovertrukken tablet indeholder bazedoxifenacetat svarende til 20 mg bazedoxifen.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, prægelatineret stivelse (majs), natriumstivelsesglycolat, natriumlaurilsulfat, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, ascorbinsyre, hypromellose, titandioxid (E171) og macrogol 400 (se punkt 2 ”CONBRIZA indeholder lactose og natrium”).

Udseende og pakningstørrelser

CONBRIZA leveres som en hvid til offwhite, kapselformet, filmovertrukket tablet præget med ”WY20”. Tabletten er ca. 1,5 cm lang. Tabletterne er pakket i PVC-/Aclar-blisterkort og fås i pakninger med 7, 28, 30, 84 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgien.

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilde

Du kan finde yderligere oplysninger om CONBRIZA på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.