

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CONBRIZA 20 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder bazedoksifenacetat tilsvarende 20 mg bazedoksifen.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 142,8 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til offwhite, kapselformet, filmdrasjert tablett preget på én side med "WY20". Tabletten er ca. 1,5 cm lang.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

CONBRIZA er indisert for behandling av postmenopausal osteoporose hos kvinner med økt frakturrisiko. Signifikant reduksjon i forekomst av virvelfrakturer er vist, men effekt på hoftefrakturer er ikke fastslått.

Ved valg av CONBRIZA eller annen behandling, inkludert østrogener, til den enkelte postmenopausale kvinne, bør det tas hensyn til menopausale symptomer, effekter på livmor- og brystvev og kardiovaskulær risiko og nytte (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose av CONBRIZA er én tablett én gang daglig, når som helst på dagen, med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Doser over 20 mg anbefales ikke da det ikke er vist økt effekt, og høyere doser kan være forbundet med tilleggsrisiko (se pkt. 5.1).

Det bør gis kosttilskudd av kalsium og/eller vitamin D hvis daglig inntak ikke er tilstrekkelig.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Bazedoksifen er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos denne gruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosejustering er ikke nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av bazedoksifen er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Bruk hos denne gruppen anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Eldre pasienter*

Dosejustering er ikke nødvendig ut fra alder (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke bazedoksifen i den pediatriske populasjonen.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive eller tidligere venøse tromboembolikomplikasjoner, inkludert dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.

CONBRIZA er kun indisert til bruk hos postmenopausale kvinner. Bazedoksifen skal ikke tas av kvinner i fertil alder (se pkt. 4.6 og 5.3).

Uforklarlige livmorblødninger.

Pasienter med tegn eller symptomer på endometriekreft: sikkerhet er ikke tilstrekkelig undersøkt hos denne pasientgruppen.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Bruk av CONBRIZA anbefales ikke hos kvinner med økt risiko for venøse tromboembolikomplikasjoner. CONBRIZA er forbundet med økt risiko for venøs tromboemboli (VTE). I kliniske studier ble den høyeste risikorateen observert i første behandlingsår med en relativ risiko på 2,69 sammenlignet med placebo. Etter 3 år var den relative risikoen 1,63 og etter en 5 års studieperiode var relativ risiko 1,50; etter 7 år var relativ risiko 1,51 (se pkt. 4.8 og 5.1). Risikofaktorer forbundet med tilfeller av VTE i kliniske studier omfattet: høy alder, fedme, immobilisering, kirurgi, store skader og malignitet. CONBRIZA bør seponeres før og under langvarig immobilisering (f.eks. rekonvalesens etter kirurgi, langvarig sengeleie), og behandling bør ikke gjenopptas før pasienten er helt mobilisert. I tillegg bør kvinner som tar CONBRIZA, rådes til å bevege seg regelmessig på lange reiser.

Bazedoksifen er ikke undersøkt hos premenopausale kvinner. Dets sikkerhet hos premenopausale kvinner er ikke fastlått, og bruk anbefales ikke i denne populasjonen.

Det er ingen holdepunkter for endometrieproliferasjon. Livmorblødninger under behandling med CONBRIZA forventes ikke og bør utredes adekvat.

Bazedoksifen er ikke undersøkt hos kvinner med triglyseridnivåer >300 mg/dl (> 3,4 mmol/liter). Det kan øke serumtriglyseridnivået. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med kjent hypertriglyseridemi (se pkt. 5.1).

Sikkerhet av CONBRIZA hos pasienter med brystkreft er ikke undersøkt. Det foreligger ingen data vedrørende samtidig bruk av legemidler som brukes ved behandling av tidlig eller fremskreden brystkreft. Bazedoksifen anbefales derfor ikke til behandling eller forebygging av brystkreft.

Bazedoksifen er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos denne gruppen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon hadde 4,3 ganger større areal under kurven (AUC) [i gjennomsnitt] sammenlignet med kontroller. Bruk hos denne gruppen anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer med kjent effekt

CONBRIZA inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

I en 30 dagers studie økte bazedoksifen konsentrasjonen av hormonbindende globulin, inkludert kortikosteroidbindende globulin (CBG), kjønnsormonbindende globulin (SHBG) og tyroksinbindende globulin (TBG).

Bazedoksifen metaboliseres av uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT)-enzymer i fordøyelseskanalen og leveren (se pkt. 5.2). Metabolismen av bazedoksifen kan økes ved samtidig bruk av substanser som inducerer UGT'er, som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin og fenytoin, som potensielt kan føre til redusert systemisk konsentrasjon av bazedoksifen.

Bazedoksifen gjennomgår liten eller ingen cytokrom P450 (CYP)-mediert metabolisme. Bazedoksifen inducerer eller hemmer ikke aktiviteten til de viktigste CYP-isoenzymene. *In vitro*-data indikerer at det er lite sannsynlig at bazedoksifen vil interagere med samtidig gitte legemidler via CYP-mediert metabolisme.

Det var ingen signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom bazedoksifen og følgende legemidler: ibuprofen, atorvastatin, azitromycin eller antacida inneholdende aluminium og magnesiumhydroksid. På bakgrunn av egenskapene til bazedoksifen med hensyn til *in vitro* plasmaproteinbinding, er legemiddelinteraksjoner med warfarin, digoksin og diazepam lite sannsynlige.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

CONBRIZA er kun til bruk hos postmenopausale kvinner. Det er kontraindisert hos kvinner i fertil alder (se pkt. 4.3). Det foreligger ingen data på bruk av bazedoksifen hos gravide kvinner. Studier med kanin har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

##### Amming

Det er ikke kjent om bazedoksifen utskilles i morsmelk. CONBRIZA er kun indisert til bruk hos postmenopausale kvinner (se pkt. 4.3) og skal ikke brukes under amming.

##### Fertilitet

Studier med rotter har vist bivirkninger med tanke på fertilitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for menneske er ukjent.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

CONBRIZA har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Søvnighet er imidlertid rapportert som bivirkning i kliniske studier, og pasienter bør underrettes om den mulige påvirkningen på bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter kan oppleve synsdringninger, som endret synsskarphet eller tåkete syn. Dersom slike symptomer intrefrer, skal pasienten unngå å kjøre eller bruke maskiner som krever godt syn til symptomene forsvinner, eller til pasienten har fått medisinsk råd som sier at det er trygt å utføre aktiviteten.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til CONBRIZA er undersøkt i to multisenter, dobbeltblinde, randomiserte fase 3-studier med placebo og aktiv kontroll: 7492 evaluerbare postmenopausale kvinner i en 3 års studie av osteoporosebehandling (1886 kvinner fikk bazedoksifen 20 mg, 1872 kvinner fikk bazedoksifen 40 mg, 1849 kvinner fikk raloksifen, 1885 kvinner fikk placebo) og 1583 evaluerbare postmenopausale kvinner i en 2 års studie av osteoporoseprofylakse (321 kvinner fikk bazedoksifen 10 mg, 322 kvinner fikk bazedoksifen 20 mg, 319 kvinner fikk bazedoksifen 40 mg, 311 kvinner fikk raloksifen, 310 kvinner fikk placebo).

De fleste bivirkningene i de kliniske studiene var lette til moderate i alvorlighetsgrad og medførte ikke seponering av behandling.

De hyppigste legemiddelrelaterte bivirkningene i dobbeltblinde, randomiserte studier var hetetokter og muskelspasmer (inkludert beinkramper).

##### Tabulert liste over bivirkninger

Sikkerhetsdata fra følgende tabell er basert på både kliniske studier og spontanrapportering etter markedsføring.

Bivirkningene er kategorisert etter følgende frekvens: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		
Nevrologiske sykdommer		Søvnighet		
Øyesykdommer			Retinal vnetrombose*	Synsforstyrrelser / okulære hendelser <sup>#</sup>
Hjertesykdommer				Palpitasjoner
Karsykdommer	Hetetokter		Dyp vene-	

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
			trombose*, overflatisk tromboflebitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Lungeemboli*	
Gastrointestinale sykdommer		Munntørret		
Hud- og underhudssykdommer		Urtikaria, utslett, pruritus		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel-spasmer (inkludert benkramper)			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem			
Undersøkelser		Økt blodnivå av triglyserider, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase		

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

\*I studien med osteoporosebehandling med 7 492 evaluerbare individer (gjennomsnittsalder = 66 år) hadde kvinner behandlet med bazedoksifen, økt risiko for venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose). Forekomst per 1 000 kvinneår gjennom studieperioden på 3 år var 2,86 i gruppen med bazedoksifen 20 mg og 1,76 i placebogruppen, og gjennom 5 års studieperiode var den 2,34 i gruppen med bazedoksifen 20 mg og 1,56 i placebogruppen. Forekomst per 1 000 kvinneår gjennom studieperioden på 7 år var 2,06 i gruppen med bazedoksifen 20 mg og 1,36 i placebogruppen. VTE-raten var høyest det første året med en relativ risiko på 2,69. Etter 3 år var den relative risikoen 1,63 og etter en 5-årsstudie var den relative risikoen 1,50. Etter 7 års studieperiode var relativ risiko 1,51 (se pkt. 5.1). Andre venøse tromboembolikomplikasjoner kunne også oppstå.

#Etter markedsføring har det vært rapporter om andre okulære hendelser enn retinal venetrombose. Disse rapportene inkluderer redusert synsskarphet, uklart syn, fotopsi, endret synsfelt, synssvekkelse, tørre øyne, øyelokksødem, blefarospasme, øyesmerter og opphovnede øyne. Underliggende årsak til disse hendelsene er ikke kjent. Dersom okulære symptomer inntreffer skal pasienter rådes til å oppsøke lege.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Heldepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk antidot ved overdosering, og behandling bør være symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, selektiv østrogenreseptormodulator (SERM), ATC-kode: G03X C02.

#### Virkningsmekanisme

Bazedoksifen tilhører en gruppe forbindelser kjent som selektive østrogenreseptormodulatorer (SERMs). Bazedoksifen virker både som østrogenreseptoragonist og/eller -antagonist, avhengig av celle- og vevstype og målgener. Bazedoksifen reduserer benresorpsjon og reduserer biokjemiske markører for benomsetning til premenopausale verdier. Disse effektene på benremodellering gir økt benmineraltetthet (BMD), som på sin side bidrar til redusert frakturrisiko. Bazedoksifen fungerer hovedsakelig som østrogenreseptorantagonist i livmor- og brystvev.

#### Klinisk effekt

Effekten av bazedoksifen ble fastslått i to multisenter, dobbeltblinde, randomiserte fase 3-studier med placebo og aktiv kontroll: en 3 års studie av osteoporosebehandling og en 2 års studie av osteoporoseprofilakse.

#### *Osteoporosebehandlingsstudien*

I studien med osteoporosebehandling fikk 7492 postmenopausale kvinner (gjennomsnittsalder 66 år, 50 til 85 år, i gjennomsnitt 19,5 år etter menopause) bazedoksifen (20 eller 40 mg daglig), raloksifen (60 mg daglig) eller placebo for å vurdere insidens av nye virvelfrakturer i 3 år (3-års kjernestudie). Kjernestudien over 3 år ble forlenget to ganger, med to 2-årige dobbeltblindede, placebokontrollerte forlengelser, slik at total behandlingsvarighet ble opp til 7 år (7-års studie). Totalt 3 146 forsøkspersoner fortsatte i den første forlengede 2-årsstudien (bazedoksifen 20 mg, n=1 047, bazedoksifen 40/20 mg, n=1 041, placebo, n=1 058). Bazedoksifendosen på 40 mg ble redusert til 20 mg etter omtrent 4 år. Raloksifengruppen ble avbrutt i den første forlengede 2-årsstudien. Totalt 1 732 forsøkspersoner fortsatte i den andre 2-årige forlengelsen (bazedoksifen 20 mg: n=560, bazedoksifen 40/20 mg: n=582, og placebo: n=590). Alle fikk 1200 mg elementært kalsium og 400 IE vitamin D daglig.

Denne studien inkluderte stort sett kaukasiske (87,3 %) individer som var osteoporotiske uten virvelfraktur (BMD T-score for korsrygg eller lårhals mellom -2,5 og -4,0) ved studiestart, eller osteoporotiske med minst 1 lett virvelfraktur ved studiestart. Gjennomsnittlig T-score for korsrygg og lårhals ved studiestart var henholdsvis -2,4 og -1,7.

Det var signifikant reduksjon av insidens av nye virvelfrakturer etter 3 års behandling med bazedoksifen 20 mg (42 %, bazedoksifen 40 mg (37 %) og raloksifen 60 mg (42 %) sammenlignet med placebo. Den reduserte insidens av virvelfrakturer var lik i gruppene som ble behandlet med bazedoksifen og raloksifen. Behandlingseffekten var lik hos de med og uten tidligere virvelfrakturer (tabell 1).

Tabell 1: Effekt av bazedoksifen på risiko for virvelfrakturer etter 3 års behandling

	Antall individer		Absolutt risiko-reduksjon	Relativ risiko-reduksjon (95 % CI)
	Bazedoksifen 20 mg	Placebo		
Totalt antall individer	n=1724	n=1741		
Antall (%) <sup>a</sup> individer med ny virvelfraktur	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % <sup>b</sup> (11 %, 62 %)
Individer uten fraktur ved studiestart	n=757	n=760		
Antall (%) <sup>a</sup> individer med ≥1 ny virvelfraktur	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % <sup>c</sup>
Individer med ≥1 fraktur ved studiestart	n=967	n=981		
Antall (%) <sup>a</sup> individer med ≥1 ny virvelfraktur	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % <sup>d</sup> (6 %, 68 %)

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-estimer

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

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

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

Etter 5 års behandling forble insidensen av nye virvelfrakturer lavere i gruppen med bazedoksifen 20 mg (4,49 %) sammenlignet med placebo (6,85 %) med en relativ risikoreduksjon på 36 % (p=0,014).

Etter 7 års behandling forble insidensen av nye vertebrale frakturer lavere i gruppen med bazedoksifen 20 mg (7,64 %) sammenlignet med placebo (9,90 %) med relativ risikoreduksjon på 30 % (p=0,022).

Insidensen av osteoporoserelatert ikke-virvelfraktur var lik i gruppene med bazedoksifen 20 mg (5,68 %), raloksifen 60 mg (5,87 %) og placebo (6,26 %). I en post-hoc-analyse ble 10 års fraktursannsynlighet bestemt som en indeks for frakturrisiko ved studiestart. Gjennomsnittlig sannsynlighet for en større osteoporotisk fraktur i løpet av 10 år var for hele studiepopulasjonen 11 %. Hos individer behandlet med bazedoksifen var insidensen av frakturer relatert til frakturrisiko ved studiestart: jo høyere frakturrisiko, desto større nytte av bazedoksifenbehandling. Hos individer med en sannsynlighet for fraktur i løpet av 10 år på 16 % eller høyere, var bazedoksifen forbundet med en signifikant reduksjon av risiko for alle kliniske frakturer.

I en post-hoc-analyse ble den relative risiko for ikke-virvelfrakturer hos bazedoksifenbehandlede individer redusert med økende fraktursannsynlighet. Hos individer med en fraktursannsynlighet på 20 % eller mer (n = 618) ble risikoen for ikke-virvelfrakturer hos bazedoksifenbehandlede individer redusert med 55 % (95 % CI: 18-76) sammenlignet med placebo-behandlede individer.

Økningen i BMD i korsrygg for bazedoksifen 20 mg og raloksifen 60 mg, sammenlignet med placebo, var signifikant etter 6 måneder (henholdsvis 1,02 % og 1,29 %) og ble opprettholdt i 3 år (henholdsvis 1,32 % og 2,08 %). Effekten av bazedoksifen på BMD i andre skjelettområder var tilsvarende. De relative økningene i BMD sammenlignet med placebo var statistisk signifikante på alle skjelettområder under 5 års behandling med bazedoksifen. Etter 7 års behandling med bazedoksifen forble økningene i BMD relativt til placebo statistisk signifikante for lårhals, femoral trochanter og total hoft. Økningen fra baselinje BMD i korsrygg ved 7 år i gruppen som fikk bazedoksifen 20 mg var ikke statistisk signifikant høyere enn i placebogruppen.

Hvis uttalt benmassetap eller virvelfrakturet oppsto, ble personen ekskludert fra studien. Slik ekskludering forekom statistisk signifikant hyppigere i placebogruppen (4,0 %) enn i gruppene med bazedoksifen 20 mg (2,8 %) og raloksifen 60 mg (2,1 %).

#### *Osteoporoseprofylaksestudien*

Profylaksestudien (1583 individer, gjennomsnittsalder 58 år, i gjennomsnitt 11 år etter menopause) sammenlignet BMD-effekter av bazedoksifen (10, 20 eller 40 mg daglig), raloksifen (60 mg daglig) og placebo. Alle individer fikk daglig kalsiumtilskudd. De fleste fikk 600 mg kalsium (f.eks. Caltrate™) daglig, mens noen fikk inntil 1200 mg daglig. Denne studien inkluderte individer som hadde en BMD T-score for korsrygg eller lårhals på minst -2,5. Median T-score varierte fra -0,6 til -1,4, avhengig av skjelettområde.

BMD ble opprettholdt hos individer behandlet med bazedoksifen 20 mg eller raloksifen 60 mg, mens signifikant BMD-tap ble sett hos pasienter som fikk placebo. Økningen i BMD i korsrygg med bazedoksifen 20 mg og raloksifen 60 mg, sammenlignet med placebo, var signifikant etter 6 måneder (henholdsvis 1,14 % og 1,26 %) og ble opprettholdt i 2 år (henholdsvis 1,41 % og 1,49 %). Effekten av bazedoksifen på BMD i andre skjelettområder var tilsvarende.

#### Klinisk sikkerhet

##### *Vurdering av benhistomorfometri og benomsetning*

I studien med osteoporosebehandling med 7492 postmenopausale kvinner (gjennomsnittsalder = 66 år), ble det tatt 121 benbiopsier fra hoftekammen etter administrasjon av fluorokrommerket substans, fra individer i bazedoksifen-, raloksifen- og placebogruppene (bazedoksifen 20 mg = 28, bazedoksifen 40 mg = 29, raloksifen 60 mg = 32, placebo = 32) etter ca. 2 eller 3 års behandling. Histologisk vurdering av benbiopsier fra alle behandlingsgrupper viste dannelse av normalt lamellært ben hos alle behandlede individer. Det var ingen tegn på osteomalasi, peritrabekulær fibrose eller margfibrose, cellulær toksisitet eller ikke-lamellært ben i noen av benbiopsiprøvene fra behandlingsgruppene. Histomorfometrianalyser viste normal mineralisering, vist ved normal osteoidtykkelse, normal mineraliseringsforsinkelse og mineralapposisjonshastighet.

I studien med osteoporosebehandling medførte behandling med bazedoksifen 20 mg eller raloksifen 60 mg signifikant reduksjon i serummarkører for benresorpsjon (C-telopeptid) og bendannelse (osteokalsin), sammenlignet med placebo, og dette indikerer redusert benomsetning. Ved bazedoksifenbehandling ble det observert en median reduksjon fra studiestart på mer enn 25 % for C-telopeptid og osteokalsin. Tilsvarende reduksjon i grad av benomsetning ble observert i studien med osteoporoseprofylakse.

##### *Effekter på lipidmetabolisme og det kardiovaskulære systemet*

I studien med osteoporosebehandling ga bazedoksifen 20 mg og raloksifen 60 mg etter 3 års behandling signifikant reduksjon av serumnivå av total kolesterol, low-density lipoprotein-kolesterol (LDL) og signifikant økning i high-density lipoprotein-kolesterol (HDL) sammenlignet med placebo. Median prosentvis endring fra studiestart for total kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol med bazedoksifen 20 mg, var henholdsvis -3,75 %, -5,36 % og 5,10 %, og tilsvarende ble observert for raloksifen 60 mg. Effekten på triglyserider i gruppene med bazedoksifen 20 mg og raloksifen 60 mg, tilsvarte placebo. Denne lipidprofilen ble opprettholdt under 7 års behandling. Klinisk relevans av disse endringene er ikke fastslått. I studien med osteoporoseprofylakse ble det observert en lignende behandlingseffekt på lipider. Den kliniske relevans av disse forandringene er ikke fastlagt.

I studien med osteoporosebehandling med 7492 kvinner (gjennomsnittsalder = 66 år) hadde kvinnene i bazedoksifenbehandling en økt risiko for VTE (dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose) (se pkt. 4.8). Den høyeste raten for VTE per 1 000 kvinneår i oppfølgingen ble observert i løpet av det første året: 4,64 i gruppen med bazedoksifen 20 mg og 1,73 i placebogruppen (relativ risiko 2,69). Raten per 1 000 kvinneår etter 3 år var 2,86 i gruppen med bazedoksifen 20 mg og 1,76 i placebogruppen (relativ risiko 1,63). Raten per 1 000 kvinneår etter 5 år var 2,34 i gruppen

med bazedoksifen 20 mg og 1,56 i placebogruppen (relativ risiko 1,50). Etter 7 år var raten per 1 000 kvinneår 2,06 i gruppen med bazedoksifen 20 mg og 1,36 i placebogruppen (relativ risiko 1,51).

#### *Cerebrovaskulære effekter*

I kjernestudien over 3 år var raten for iskemisk slag per 1 000 kvinneår den samme i gruppen med bazedoksifen 20 mg (1,98) som i placebogruppen (2,2) og høyere i gruppen med bazedoksifen 40 mg (2,72). Raten per 1 000 kvinneår for transitorisk iskemisk attack (TIA) var den samme i gruppen med bazedoksifen 20 mg (1,1) som i placebogruppen (0,88) og høyere i gruppen med bazedoksifen 40 mg (1,59).

Etter 5 års behandling var raten for iskemisk slag per 1 000 kvinneår tilsvarende i gruppen med bazedoksifen 20 mg (1,87) som i placebogruppen (2,02). Raten per 1 000 kvinneår for TIA var høyere i gruppen med bazedoksifen 20 mg (0,94) sammenlignet med placebo (0,62).

Etter 7 års behandling var raten for iskemisk slag per 1 000 kvinneår den samme i gruppen med bazedoksifen 20 mg (1,78) som i placebogruppen (1,78). Raten per 1 000 kvinneår for TIA var høyere i gruppen med bazedoksifen 20 mg (0,96) sammenlignet med placebo (0,55).

#### *Effekter på livmor*

I studien med osteoporosebehandling viste transvaginal ultrasonografi (TVU) minimale endringer i endometrietykkelse i gruppene med placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoksifen 20 mg (-0,07 mm, n=129) og raloksifen 60 mg (0,16 mm, n=110) etter 2 år. Etter 3 år var det ingen tilfeller av endometriekreft og 1 tilfelle (0,1 %) av endometriehyperplasi hos individer behandlet med bazedoksifen 20 mg. Det var 1 tilfelle (0,1 %) av endometriekreft, 1 tilfelle av sarkom (0,1 %) og 1 tilfelle (0,1 %) av endometriehyperplasi hos individer behandlet med raloksifen 60 mg. Det var 3 tilfeller (0,2 %) av endometriekreft og 1 tilfelle (0,1 %) av endometriehyperplasi i placebogruppen. Endometriepolypper ble diagnostisert hos 10 individer på bazedoksifen 20 mg, 17 individer på raloksifen 60 mg og 11 individer i placebogruppen i løpet av 36 måneder.

Etter 5 års behandling forandret ikke endometrietykkelsen seg i gruppen med bazedoksifen 20 mg og var tilsvarende som placebo. Det var ingen tilfeller av endometriekreft i gruppen med bazedoksifen 20 mg sammenlignet med 6 tilfeller i placebogruppen ( $p < 0,05$ ).

Etter 7 års behandling forandret ikke endometrietykkelsen seg i gruppen med bazedoksifen 20 mg og var tilsvarende som placebo. Det var ingen tilfeller av endometriekreft i gruppen med bazedoksifen 20 mg sammenlignet med 7 tilfeller i placebogruppen ( $p < 0,008$ ).

I studien med osteoporoseprofylakse viste TVU minimale endringer fra studiestart i endometrietykkelse i gruppene på placebo (-0,24 mm, n=154), bazedoksifen 20 mg (-0,06 mm, n=158) og raloksifen 60 mg (0,01 mm, n=154) etter 2 år. Det ble ikke påvist noen tilfeller av hyperplasi eller endometriekreft hos noen av individene behandlet med bazedoksifen eller raloksifen.

#### *Effekter på bryst*

I studien med osteoporosebehandling var insidensen av brystrelaterte bivirkninger lik i bazedoksifengruppen og placebogruppen etter 3 år. Det var 5 tilfeller av brystkreft per 4 591 personår under oppfølging i gruppen på bazedoksifen 20 mg (1,09 per 1 000), 7 tilfeller av brystkreft per 4 526 personår under oppfølging i gruppen på raloksifen 60 mg (1,55 per 1 000) og 8 tilfeller av brystkreft per 4 604 personår under oppfølging i placebogruppen (1,74 per 1000). Etter 5 års behandling var det 9 tilfeller av brystkreft i gruppen med bazedoksifen 20 mg (1,40 per 1 000 kvinneår) og 10 tilfeller i placebogruppen (1,56 pr 1 000 kvinneår). Etter 7 års behandling var det 13 tilfeller av brystkreft i gruppen med bazedoksifen 20 mg (1,78 per 1 000 kvinneår) og 11 tilfeller i placebogruppen (1,50 per 1 000 kvinneår).

I studien med osteoporoseprofylakse var insidensen av brystrelaterte bivirkninger (ømme bryster, smerter, brystkreft, godartede brystneoplasmer) i gruppene på bazedoksifen 20 mg og raloksifen 60 mg, lik insidensen i placebogruppen.

I brysttetthetsstudien, en hjelpestudie til studien av osteoporosebehandling, ble 444 postmenopausale kvinner (gjennomsnittsalder 59 år) med osteoporose fra alle 4 behandlingsgruppene evaluert med tanke på mammografisk brysttetthet etter 24 måneder. Gjennomsnittlige forandringer i mammografisk brysttetthet i gruppen med bazedoksifen 20 mg ble signifikant redusert fra baseline (-1,45 prosentpoeng,  $p < 0,05$ ) mens det ikke ble observert noen forandringer i placebogruppen (-0,15 prosentpoeng).

#### *Effekter på maligniteter i thyreoidea og ovarier*

I osteoporosestudien med 7 492 postmenopausale kvinner (gjennomsnittsalder 66 år) var det 5 tilfeller av kreft i thyreoidea blant 1 886 personer som fikk bazedoksifen 20 mg (0,69 per 1 000), og 1 tilfelle av kreft i thyreoidea blant 1 885 personer som fikk placebo (0,14 per 1 000), etter 7 års behandling. Det var ingen tilfeller av kreft i thyreoidea i gruppen som fikk 40 mg i inntil 5 år.

I osteoporosestudien med 7 492 postmenopausale kvinner (gjennomsnittsalder 66 år) var det 5 tilfeller av kreft i ovariene blant 1 886 personer som fikk bazedoksifen 20 mg (0,69 per 1 000), og 0 tilfeller av kreft i ovariene blant 1 885 personer som fikk placebo, etter 7 års behandling. Det var 1 tilfelle av kreft i ovariene i gruppen som fikk 40 mg i inntil 5 år.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Gjennomsnittlige farmakokinetikkparametre for bazedoksifen etter gjentatte doser til friske, postmenopausale, ambulante kvinner som var naturlig postmenopausale eller hadde gjennomgått bilateral ooforektomi, er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2. Gjennomsnittlige  $\pm$  SD farmakokinetikkparametre for bazedoksifen (n=23)

	$C_{maks}$ (ng/ml)	$t_{maks}$ (timer)	$t_{1/2}$ (timer)	AUC (ng·time/ml)	Cl/F (l/time/kg)
Gjentatte doser					
20 mg/døgn	6,2 $\pm$ 2,2	1,7 $\pm$ 1,8	28 $\pm$ 11	82 $\pm$ 37	4,1 $\pm$ 1,7

### Absorpsjon

Bazedoksifen absorberes raskt med en  $t_{maks}$  på ca. 2 timer og viser en lineær økning i plasmakonsentrasjon etter enkeltdoser fra 0,5 mg til 120 mg og gjentatte daglige doser fra 1 mg til 80 mg. Absolutt biotilgjengelighet av bazedoksifen er ca. 6 %.

Når enkeltdoser på 20 mg bazedoksifen ble gitt sammen med et fettrikt måltid, økte  $C_{maks}$  og AUC med henholdsvis 28 % og 22 %. En tilleggsstudie som vurderte effekter av et standardisert middels fettrikt måltid på farmakokinetikken til bazedoksifen ved "steady state", viste 42 % og 35 % økning i henholdsvis  $C_{maks}$  og AUC når 20 mg bazedoksifen ble gitt sammen med mat. Siden disse endringene ikke anses som klinisk relevante, kan bazedoksifen gis uavhengig av måltider.

### Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon av 3 mg bazedoksifen er distribusjonsvolumet  $14,7 \pm 3,9$  l/kg. Bazedoksifen bindes i stor grad (98 % - 99 %) til plasmaproteiner *in vitro*.

### Biotransformasjon

Bazedoksifens metabolisme hos postmenopausale kvinner er bestemt etter oral administrasjon av 20 mg radiomerket bazedoksifen. Bazedoksifen metaboliseres i høy grad hos kvinner.

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien. Det synes å være liten eller ingen cytokrom P450-mediert metabolisme. Bazedoksifen-5-glukuronid er sirkulerende hovedmetabolitt. Dette glukuronidet har ca. 10 ganger høyere plasmakonsentrasjon enn uendret virkestoff.

### Eliminasjon

Bazedoksifen elimineres med en halveringstid på ca. 30 timer. "Steady state"-konsentrasjoner oppnås i andre uke ved administrasjon én gang daglig. Tilsynelatende oral clearance av bazedoksifen er ca. 4 til 5 l/time/kg. Viktigste eliminasjonsvei for radiomerket bazedoksifen er via fæces, og mindre enn 1 % av dosen elimineres via urin.

### Spesielle grupper

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Omsetningen av en 20 mg enkeltdose av bazedoksifen ble sammenlignet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon [Child-Pugh gruppe A (n=6), B (n=6) og C (n=6)] og individer med normal leverfunksjon (n=18). I gjennomsnitt hadde pasienter med nedsatt leverfunksjon 4,3 ganger høyere AUC enn kontroller. Sikkerhet og effekt er ikke ytterligere undersøkt hos pasienter med leverinsuffisiens. Bruk hos denne pasientgruppen anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det foreligger begrensede kliniske data (n=5) fra individer med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 50 ml/minutt). En 20 mg enkeltdose av bazedoksifen ble gitt til disse individene. Ubetydelige mengder av bazedoksifen ble eliminert i urin. Nedsatt nyrefunksjon påvirket i liten eller ingen grad bazedoksifens farmakokinetikk, og dosejustering er ikke nødvendig.

#### *Eldre pasienter*

Farmakokinetikken til en 20 mg enkeltdose av bazedoksifen ble undersøkt i en studie med 26 friske, postmenopausale kvinner. Sammenlignet med kvinner på 51 til 64 år (n=8), hadde kvinner på 65 til 74 år (n=8) gjennomsnittlig 1,5 ganger høyere AUC, og kvinner på >75 år (n=8) hadde gjennomsnittlig 2,3 ganger høyere AUC. Denne økningen kan sannsynligvis tilskrives aldersrelaterte endringer i leverfunksjon. Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til bazedoksifen er ikke undersøkt hos barn.

#### *Rase*

Det er ikke observert farmakokinetikkforskjeller mellom etniske grupper.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I kaninstudier forekom abort og økt insidens av defekter i hjerte (ventrikulær septumdefekt) og skjelett (forsinket bendannelse, misformede eller feilplasserte ben, primært i ryggrad og kranium) hos fostre ved doser som var toksiske for moren;  $\geq 0,5$  mg/kg/døgn (1,5 ganger human eksponering). Behandling av rotter med doser som var toksiske for moren;  $\geq 1$  mg/kg/døgn ( $\geq 0,3$  ganger human eksponering), medførte redusert antall levende fostre og/eller redusert fostervekt. Det ble ikke sett fosterutviklingsavvik.

Hunnrotter fikk døgndoser på 0,3 til 30 mg/kg (0,03 til 8 ganger human eksponering) før og under paring med ubehandlede hanner. Østrogensyklus og fertilitet ble negativt påvirket i alle grupper med bazedoksifenbehandlede hunner.

Effekter av bazedoksifenbehandling på ben, livmor og brystkjertler ble undersøkt hos ovariektomerte rotter (0,15 til 1,5 mg/kg/døgn) og ikke-humane primater [*Cynomolgus macaques*] (0,2 til 25,0 mg/kg/døgn). Hos rotter forebygget behandling med bazedoksifen i ca. ett år delvis effektene av ovariektomi på flere skjelettparametre (benmineralinnhold, benmineraltetthet og arkitektur). I tillegg ble våtvekt av livmor redusert sammenlignet med ubehandlede dyr, og histologisk vurdering viste liten eller ingen forskjell fra ubehandlede kontroller. Hos aper medførte behandling med bazedoksifen i 18 måneder delvis opprettholdelse av kortikal og retikulær benmasse bestemt ved BMD-måling. Delvis opprettholdelse av benmasse ble oppnådd ved redusert ovariektomi-indusert økning av

benomsetning, vurdert ved biokjemiske markører for benomsetning og histomorfometri-indekser målt i retikulært og kortikalt ben. Administrasjon av bazedoksifen hadde ingen skadelige effekter på benkvaliteten hos noen av artene. På samme måte som hos gnagere, medførte bazedoksifenbehandling av ikke-humane primater livmor- og brystkjertelatrofi, uten andre histologiske forskjeller fra ubehandlede dyr.

Studier med gjentatt dosering til gnagere med normal syklus og til cynomolgusaper, viste uttalt stimulering av vekst av ovariefollikler, uten eggløsning, og dette medførte delvis blødende ovariecyster og betydelig økte østradiolnivåer. Denne farmakologiske effekten av bazedoksifen kan også forventes hos premenopausale kvinner, men anses ikke som klinisk relevant hos postmenopausale kvinner.

I 6 måneders karsinogenitetsstudier med transgene mus var det økt insidens av benigne granulocellesvulster i ovarier hos hunnmus på 150 eller 500 mg/kg/døgn. Systemisk eksponering (AUC) for bazedoksifen i disse gruppene var 35 og 69 ganger høyere enn for postmenopausale kvinner på 20 mg/døgn i 14 dager.

I en 2 års karsinogenitetsstudie med rotter ble det sett økt insidens av benigne granulocellesvulster i ovarier hos hannrotter ved konsentrasjoner i kosten på 0,03 og 0,1 %. Systemisk eksponering (AUC) for bazedoksifen i disse gruppene var 2,6 og 6,6 ganger høyere enn for postmenopausale kvinner på 20 mg/døgn i 14 dager.

Observasjonen av benigne granulocellesvulster i ovarier hos hunnmus og -rotter på bazedoksifen, er en gruppeeffekt av SERMs, relatert til farmakologien hos gnagere som behandles i forplantningsdyktig alder; når ovariene er funksjonelle og responderer på hormonell stimulering.

Bazedoksifen var ikke gentoksisk eller mutagent i en rekke tester, inkludert *in vitro* Bacterial reverse mutation assay, *in vitro* Mammalian forward mutation assay ved tymidinkinase-lokus (TK±) i L5178Y lymfoceller fra mus, *in vitro* test på kromosomavvik i ovarieceller fra kinesisk hamster (OCH-celler) og *in vivo* mikrokjernetest (mus).

Bazedoksifen forårsaket corticomedullær nefrokalsinose og økt spontan kronisk progressiv nefropati (CPN) hos hannrotter. Urinparametre ble endret patologisk. Ved langtidsstudier ble det observert nyretumorer (adenomer og karsinomer) ved alle testede doser, sannsynligvis som en konsekvens av denne kroniske nyreskaden. I den 2-årige karsinogenitetsstudien resulterte oral administrasjon av bazedoksifen i doser på 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % eller 0,1 % i foret til rotter, i en eksponering (basert på overflateområde, mg/m<sup>2</sup>) hos henholdsvis hannrotter og hunnrotter på omtrent 0,6 til 23 ganger og 0,9 til 31 ganger en klinisk dose på 20 mg. Siden kronisk progressiv nefropati og corticomedullær nefrokalsinose sannsynligvis er rottespesifikke nefropatier, er disse funnene antakeligvis ikke relevante for mennesker.

I en 18-måneders studie av benefekt resulterte oral administrasjon av bazedoksifen i doser på 0, 0,2, 0,5, 1, 5 eller 25 mg/kg/dag til ovariektomiserte cynomolgus-aper, i en eksponering (basert på overflateområde, mg/m<sup>2</sup>) på omtrent 0,2 til 24 ganger en klinisk dose på 20 mg. Nyrecellekarsinom ble observert i denne studien. Disse tumorene betraktes som spontane nyrecellekarsinomer som er observert hos ikke-humane primater, og det er lite sannsynlig at dette er relevant for mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatinisert stivelse (mais)

Natriumstivelseglykolat  
Natriumlaurylsulfat  
Kolloidal, vannfri silika  
Magnesiumstearat  
Ascorbinsyre

Filmdrasjering:

Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 400

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

18 måneder

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. april 2009  
Dato for siste fornyelse: 17. april 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Irland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKETEKST**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CONBRIZA 20 mg tabletter, filmdrasjerte  
bazedoksifen

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder bazedoksifenacetat tilsvarende 20 mg bazedoksifen.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

7 tabletter, filmdrasjerte  
28 tabletter, filmdrasjerte  
30 tabletter, filmdrasjerte  
84 tabletter, filmdrasjerte  
90 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/511/001/NO 28 tabletter  
EU/1/09/511/002/NO 30 tabletter  
EU/1/09/511/003/NO 84 tabletter  
EU/1/09/511/004/NO 90 tabletter  
EU/1/09/511/005/NO 7 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CONBRIZA

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CONBRIZA 20 mg tabletter, filmdrasjerte  
bazedoksifen

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **CONBRIZA 20 mg tabletter, filmdrasjerte bazedoksifen**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CONBRIZA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CONBRIZA
3. Hvordan du bruker CONBRIZA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CONBRIZA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva CONBRIZA er og hva det brukes mot**

CONBRIZA inneholder virkestoffet bazedoksifen, og er et legemiddel som tilhører en gruppe ikke-hormonelle legemidler som kalles selektive østrogenreseptormodulatorer (SERMs). Det brukes til behandling av benskjørhet hos kvinner etter overgangsalderen, når de har økt risiko for benbrudd. Det virker ved å bremse eller stoppe bensvinn av skjelettet hos disse kvinnene. Dette legemidlet skal ikke brukes til behandling av benskjørhet hos menn.

#### **2. Hva du må vite før du bruker CONBRIZA**

##### **Bruk ikke CONBRIZA**

- dersom du er allergisk overfor bazedoksifen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har eller har hatt blodpropp (for eksempel i blodårer i bena, lungene eller øynene).
- hvis du er gravid eller fortsatt kan bli gravid. Dette legemidlet kan skade det ufødte barnet hvis det tas under graviditet.
- hvis du har uforklarlige blødninger fra skjeden. Dette må undersøkes av legen din.
- hvis du har pågående livmorkreft.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker CONBRIZA

- da det kan øke risikoen for å få blodpropp. Selv om det er svært lite vanlig, kan disse proppene forårsake alvorlige medisinske problemer, invaliditet eller død. Snakk med legen din for å finne ut om du har økt risiko for blodpropp.
- hvis du er immobil (ikke kan bevege deg) en periode, f.eks. sitter i rullestol, sitter stille over lengre tid eller må ligge til sengs under rekonvalesens etter en operasjon eller sykdom. Hvis du er på lange reiser, bør du gå omkring eller bevege ben og føtter regelmessig, siden langvarig sitting i samme stilling kan hindre god blodsirkulasjon og øke risikoen for blodpropp. Hvis du

- må være immobil over lengre tid eller skal opereres, er det viktig at du snakker med legen din om hvordan du kan redusere risikoen for blodpropp.
- hvis du ikke er kommet i overgangsalderen; CONBRIZA er kun undersøkt hos kvinner som er kommet i overgangsalderen og anbefales derfor ikke.
  - hvis du har hatt økt nivå av triglyserider (en type fettstoffer) i blodet.
  - hvis du har leverproblemer eller alvorlige nyreproblemer.
  - hvis du får blødninger fra skjeden mens du tar CONBRIZA, bør du snakke med legen din.
  - hvis du har brystkreft, da det er lite erfaring med bruk av dette legemidlet hos kvinner med denne sykdommen.

Det ovennevnte er noen grunner til at dette legemidlet kanskje ikke er egnet for deg. Snakk med legen din før du tar dette legemidlet hvis noe av det er aktuelt for deg.

### **Andre legemidler og CONBRIZA**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

CONBRIZA skal kun brukes av kvinner etter overgangsalderen. Det skal ikke tas av kvinner som er gravide eller som fortsatt kan få barn. Ikke bruk dette legemidlet dersom du ammer, fordi det er ukjent om legemidlet utskilles i morsmelk.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Unngå å kjøre eller bruke maskiner hvis du føler deg døsig etter inntak av dette legemidlet. Du kan merke problemer med synet, for eksempel tåkete syn, når du tar dette legemidlet. Dersom dette skjer, skal du unngå å kjøre bil eller bruke maskiner inntil legen forteller deg at det er trygt å gjøre det.

### **CONBRIZA inneholder laktose og natrium**

Dette legemidlet inneholder laktose (en sukkertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker CONBRIZA**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Du skal fortsette å ta dette legemidlet så lenge legen din ber deg gjøre det. For at dette legemidlet skal behandle benskjørhet, må det tas daglig.

- Den anbefalte dosen er én tablett daglig, som inntas via munnen. Inntak av mer en en tablett daglig øker ikke effekten og kan medføre ytterligere risiko.
- Du kan ta tablettene når som helst på dagen, med eller uten mat.
- Dette legemidlet bør tas sammen med en tilstrekkelig mengde av kalsium og vitamin D. Rådfør deg med legen din for å sjekke om ditt kostinntak av kalsium og vitamin D er tilstrekkelig eller om du trenger tilskudd av kalsium og vitamin D. Hvis du tar kosttilskudd av kalsium og/eller vitamin D, kan det tas samtidig med dette legemidlet.

### **Dersom du tar for mye av CONBRIZA**

Informér lege eller apotek dersom du ved uhell tar for mye av CONBRIZA.

## **Dersom du har glemt å ta CONBRIZA**

Dersom du har glemt å ta en tablett, skal du ta den så snart du husker det. Men dersom det snart er tid for neste dose av dette legemidlet, skal du droppe den glemte dosen og bare ta din neste vanlige dose. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

## **Dersom du avbryter behandling med CONBRIZA**

Dersom du bestemmer deg for å slutte å ta dette legemidlet før du har fullført behandlingen som legen har anbefalt, skal du snakke med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken eller opphør av bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Alvorlige bivirkninger - stopp å ta CONBRIZA og oppsøk lege umiddelbart**

**Mindre vanlige** (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer):

- Dersom du har tegn på blodpropp i bena eller lungene, som smertefull hevelse og rødlige ben, brystmerter som inntreffer raskt, eller problemer med å puste
- Dersom du har tegn på blodpropp i øyet (vene i netthinnen), som synsforstyrrelse på det ene øyet, synssvekkelse eller tåkete syn eller synstap på ett øye.
- Dersom du får noen av problemene som er listet opp i avsnittet ”Bruk ikke CONBRIZA”

**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Hvis du har andre bivirkninger som påvirker øyet og/eller synet (lysgnistere eller lysglimt, innsnevring av synsfeltet og hevelse i øyet eller øyelokket)

### **Andre bivirkninger**

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger når de har brukt CONBRIZA:

**Svært vanlige** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- Muskelsammentrekninger (inkludert benkramper)
- Hetetokter
- Hevelser i hender, føtter og ben (perifert ødem)

**Vanlige** (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer):

- Allergisk reaksjon (inkludert overfølsomhet og elveblest)
- Utslett, kløe
- Munntørrehet
- Økt nivå av triglyserider (fettstoffer) i blodet
- Økt nivå av leverenzymmer
- Døsighet

**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Hjertebank (at du merker dine egne hjerteslag)

- Tørt øye, øyesmerter, redusert synsskarphet, synssvekkelse, blefarospasme (unormal, ufrivillig blinking eller spasmer i øyelokkene).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer CONBRIZA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av CONBRIZA**

- Virkestoff er bazedoksifen. Hver filmdrasjerte tablett inneholder bazedoksifenacetat tilsvarende 20 mg bazedoksifen.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, pregelatinisert stivelse (mais), natriumstivelseglykolat, natriumlaurylsulfat, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, askorbinsyre, hypromellose, titandioksid (E171) og makrogol 400 (se avsnitt 2 «CONBRIZA inneholder laktose og natrium»).

### **Hvordan CONBRIZA ser ut og innholdet i pakningen**

CONBRIZA er hvite til offwhite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter merket "WY20". Tablettene er ca. 1,5 cm lange. De er pakket i blisterpakninger av PVC/Aclar og er tilgjengelige i pakninger med 7, 28, 30, 84 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia.

Tilvirker:

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

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

**Latvijā**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle  
Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas  
Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel.: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21 344610

**Nederland**  
Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.