

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONBRIZA 20 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de l'acétate de bazédoxifène équivalent à 20 mg de bazédoxifène.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 142,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc crème, oblong, portant l'inscription « WY20 » sur une face. Le comprimé mesure environ 1,5 cm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CONBRIZA est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales a été démontrée ; l'efficacité sur les fractures de la hanche n'a pas été établie.

Lors de la décision du choix de CONBRIZA ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de CONBRIZA est de 1 comprimé par jour, à n'importe quelle heure de la journée, au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Des posologies supérieures à 20 mg ne sont pas recommandées car il n'a pas été démontré d'augmentation de l'efficacité et que des doses plus élevées peuvent être associées à une augmentation du risque (voir rubrique 5.1).

Une supplémentation en calcium et/ou en vitamine D est recommandée si l'apport alimentaire quotidien est insuffisant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le bazédoxifène n'a pas été suffisamment évalué chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère et doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

L'efficacité et la tolérance du bazédoxifène n'ont pas été évaluées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique ; l'utilisation n'est pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patientes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Le bazédoxifène ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Accident thromboembolique veineux (antécédent ou en cours d'évolution), notamment thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne.

CONBRIZA est indiqué uniquement chez les femmes ménopausées. Le bazédoxifène est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Saignement génital inexpliqué.

CONBRIZA ne doit pas être utilisé chez les femmes ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi chez ces patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de CONBRIZA n'est pas recommandée chez les femmes présentant un risque élevé d'accidents thromboemboliques veineux. CONBRIZA est associé à un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux (VTE). Au cours des essais cliniques, le taux le plus élevé de VTE a été observé pendant la première année de traitement, avec un risque relatif de 2,69 comparé au placebo. Le risque relatif était de 1,63 après 3 ans, de 1,50 après 5 ans d'étude et de 1,51 après 7 ans d'étude (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les facteurs de risque des patientes ayant présenté un accident thromboembolique veineux (VTE) au cours des essais cliniques étaient : l'âge avancé, l'obésité, une immobilisation, une intervention chirurgicale, un traumatisme majeur ou une tumeur maligne. CONBRIZA doit être arrêté avant et pendant une immobilisation prolongée (par exemple, convalescence post-opératoire, alitement prolongé) et ne doit être ré-administré qu'après la reprise d'une mobilité complète. De plus, il doit être recommandé aux femmes prenant CONBRIZA de bouger régulièrement pendant un voyage prolongé.

Le bazédoxifène n'a pas été étudié chez les femmes pré-ménopausées. Sa sécurité d'emploi chez les femmes pré-ménopausées n'a pas été établie et son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

Il n'a pas été mis en évidence de prolifération endométriale. Tout saignement génital survenant en cours de traitement par CONBRIZA constitue un événement inattendu et devra faire l'objet d'explorations approfondies.

Le bazédoxifène n'a pas été étudié chez les femmes dont le taux de triglycérides était > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/litre). Il peut induire une augmentation du taux de triglycérides sériques ; par conséquent, la prudence est recommandée chez les patientes ayant une hypertriglycémie connue (voir rubrique 5.1).

La sécurité d'emploi de CONBRIZA chez les patientes ayant un cancer du sein n'a pas été étudiée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation concomitante avec des produits utilisés dans le traitement du cancer du sein à un stade précoce ou avancé. Par conséquent, le bazédoxifène n'est pas recommandé dans le traitement ou la prévention du cancer du sein.

Le bazédoxifène n'a pas été suffisamment évalué chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère ; la prudence est de mise dans cette population.

Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique, l'aire sous la courbe (ASC) était (en moyenne) de 4,3 fois supérieure à celle des contrôles. L'utilisation n'est pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients à effet notoire

CONBRIZA contient du lactose. Les patientes présentant des anomalies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lors d'une étude sur 30 jours, le bazédoxifène a augmenté les concentrations des globulines fixant les hormones, notamment de la globuline fixant les corticostéroïdes (CBG), de la globuline fixant les hormones sexuelles (SHBG) et de la globuline fixant la thyroxine (TBG).

Le bazédoxifène est métabolisé par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) dans le tractus intestinal et le foie (voir rubrique 5.2). L'utilisation concomitante de substances connues pour induire les UGTs, telles que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne peut augmenter le métabolisme du bazédoxifène. Ceci pourrait, conduire à une diminution des concentrations systémiques du bazédoxifène.

Le bazédoxifène n'interfère pas ou peu avec le métabolisme du cytochrome P450 (CYP). Le bazédoxifène n'induit pas ou n'inhibe pas les activités des principaux isoenzymes du CYP. Les données *in vitro* suggèrent que le bazédoxifène n'interagit probablement pas avec les médicaments administrés de façon concomitante via le métabolisme du CYP.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le bazédoxifène et les produits suivants : ibuprofène, atorvastatine, azithromycine ou des anti-acides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium. Les caractéristiques, *in vitro*, de la protéine plasmatique fixant le bazédoxifène suggèrent que les interactions médicamenteuses du bazédoxifène avec la warfarine, la digoxine ou le diazépam sont peu probables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

CONBRIZA ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées. Il est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.3). Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du bazédoxifène chez les femmes enceintes. Des études réalisées chez le lapin ont mis en évidence un effet toxique sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Allaitement

L'excrétion du bazédoxifène dans le lait maternel n'est pas connue. CONBRIZA est indiqué uniquement chez les femmes ménopausées (voir rubrique 4.3) et ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des études réalisées chez le rat ont mis en évidence des effets indésirables sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Conbriza a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Lors des essais cliniques, des effets indésirables de type somnolence ont été rapportés et les patientes doivent être informées de cet effet potentiel lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

Les patientes peuvent ressentir des symptômes visuels tels qu'une perturbation de l'acuité visuelle ou une vision floue. Si de tels symptômes apparaissent, les patientes doivent éviter de conduire ou utiliser des machines qui nécessitent une vision précise jusqu'à disparition de ces symptômes ou tant qu'un avis médical favorable n'a pas été rendu concernant l'aptitude à la pratique de ces activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La sécurité d'emploi de CONBRIZA a été évaluée lors des deux essais de phase 3 multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo et traitement de référence : 7492 femmes ménopausées évaluable dans un essai de traitement de l'ostéoporose d'une durée de 3 ans (1886 femmes ont reçu du bazédoxifène 20 mg ; 1872 femmes ont reçu du bazédoxifène 40 mg ; 1849 femmes ont reçu du raloxifène ; 1885 femmes ont reçu un placebo) et 1583 femmes ménopausées évaluable dans un essai de prévention de l'ostéoporose d'une durée de 2 ans (321 femmes ont reçu du bazédoxifène 10 mg ; 322 femmes ont reçu du bazédoxifène 20 mg ; 319 femmes ont reçu du bazédoxifène 40 mg ; 311 femmes ont reçu du raloxifène ; 310 femmes ont reçu un placebo).

La plupart des effets indésirables survenus pendant les essais cliniques étaient légers à modérés et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents, observés lors des études randomisées en double aveugle, ont été des bouffées de chaleur et des spasmes musculaires (notamment des crampes dans les jambes).

Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité dans le tableau suivant proviennent des essais cliniques et de la notification spontanée après commercialisation.

Les effets indésirables sont classés selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		
Affections du système nerveux		Somnolence		
Affections oculaires			Thromboses veineuses rétiniennes*	Troubles de la vision/Événements oculaires [#]
Affections cardiaques				Palpitations
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur		Thromboses veineuses profondes*, thrombophlébites superficielles	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolies pulmonaires*	
Affections gastro-intestinales		Sécheresse de la bouche		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, rash, prurit		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires (notamment crampes dans les jambes)			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique			
Investigations		Augmentation du taux de triglycérides dans le sang, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase		

Description d'effets indésirables particuliers

*Dans l'essai de traitement de l'ostéoporose chez 7492 sujets évaluable (âge moyen = 66 ans), les femmes traitées par bazédoxifène présentaient une augmentation du risque d'accidents

thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne). Au terme des 3 ans d'étude, le taux était de 2,86 événements pour 1 000 année-femmes dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg et de 1,76 dans le groupe placebo, et au terme des 5 ans d'étude de 2,34 dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg et de 1,56 dans le groupe placebo. Au terme des 7 ans d'études, le taux était de 2,06 événements pour 1 000 année-femmes dans le groupe bazédoxifène 20 mg et de 1,36 dans le groupe placebo. Le taux d'accidents thromboemboliques veineux était le plus élevé pendant la première année avec un risque relatif de 2,69. Le risque relatif était de 1,63 après 3 ans et de 1,50 après 5 ans d'étude. Le risque relatif était de 1,51 après 7 ans d'étude (voir rubrique 5.1). D'autres événements thromboemboliques veineux peuvent également survenir.

#Depuis la commercialisation, des événements oculaires autres que les thromboses veineuses rétinienne ont été rapportés. Ces notifications comprennent une réduction de l'acuité visuelle, une vision floue, une photopsie, détérioration du champ visuel, déficience visuelle, sécheresse oculaire, œdème palpébral, blépharospasme, douleur oculaire et gonflement des yeux. La nature sous-jacente de ces événements est incertaine. Si des symptômes oculaires apparaissent, les patientes doivent consulter un médecin.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, code ATC : G03XC02.

Mécanisme d'action

Le bazédoxifène appartient à une classe de composants appelés « modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes » (SERMs). Le bazédoxifène agit à la fois comme un agoniste et/ou un antagoniste des récepteurs aux estrogènes, selon le type de cellule et de tissu et les gènes cibles. Le bazédoxifène diminue la résorption osseuse et réduit le taux des marqueurs biochimiques de remodelage osseux, les ramenant à des niveaux observés en préménopause. Ces effets sur le remodelage osseux conduisent à une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO), contribuant ainsi à la réduction du risque de fractures. Le bazédoxifène agit essentiellement comme un antagoniste des récepteurs aux estrogènes dans le sein et l'utérus.

Efficacité clinique

L'efficacité du bazédoxifène a été établie dans deux essais de phase 3 multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo et traitement de référence : un essai de traitement de l'ostéoporose d'une durée de 3 ans et un essai de prévention de l'ostéoporose d'une durée de 2 ans.

Etude de traitement de l'ostéoporose

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose, 7492 femmes ménopausées (âge moyen de 66 ans ; allant de 50 à 85 ans et délai moyen depuis la ménopause de 19,5 années) ont reçu du bazédoxifène (20 ou 40 mg par jour), du raloxifène (60 mg par jour) ou un placebo afin d'évaluer l'incidence de nouvelles

fractures vertébrales sur 3 ans (étude pivot de 3 ans). L'étude pivot de 3 ans a été prolongée deux fois avec une phase d'extension en double aveugle, contrôlée versus placebo d'une durée de 2 ans, soit une durée totale de traitement allant jusqu'à 7 ans (étude de 7 ans). Un total de 3146 patientes a poursuivi la phase d'extension de 2 ans (bazedoxifène 20 mg : n=1047, bazedoxifène 40/20 mg : n=1041, placebo : n=1058). La posologie de 40 mg de bazedoxifène a été diminuée à une posologie de 20 mg après environ 4 ans. Le groupe traité par raloxifène n'a pas poursuivi la première phase d'extension de 2 ans. Un nombre total de 1732 patientes ont poursuivi la seconde phase d'extension de 2 ans (bazedoxifène 20 mg : n=560, bazedoxifène 40/20 mg : n=582, et placebo : n=590). Tous les sujets devaient recevoir un apport de base de 1200 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

Cette étude incluait majoritairement des sujets de type caucasien (87,3 %) qui présentaient soit une ostéoporose sans fracture vertébrale à l'inclusion (T-score de la DMO au rachis lombaire [RL] ou au col fémoral [CF] entre -2,5 et -4,0), soit une ostéoporose avec au moins 1 légère fracture vertébrale à l'inclusion. Les T-scores au RL et au CF moyens initiaux étaient respectivement de -2,4 et -1,7.

Une réduction significative de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales a été observée après 3 ans de traitement par bazedoxifène 20 mg (42%), bazedoxifène 40 mg (37%) et raloxifène 60 mg (42%) par rapport au groupe placebo. La réduction de l'incidence des fractures vertébrales était similaire dans les groupes traités par bazedoxifène et par raloxifène. L'effet du traitement était similaire chez les patientes avec et sans fractures vertébrales à l'inclusion (Tableau 1).

Tableau 1 : Effet du bazedoxifène sur le risque de fractures vertébrales après 3 ans de traitement

	Nombre de sujets		Réduction du risque absolu	Réduction du risque relatif (95 % IC)
	Bazedoxifène 20 mg	Placebo		
Nombre total de sujets	n = 1724	n = 1741		
Nombre (%) ^a de sujets avec une nouvelle fracture vertébrale	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % ^b (11 %, 62 %)
Sujets sans fracture à l'inclusion	n = 757	n = 760		
Nombre (%) ^a de sujets avec ≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % ^c
Sujets avec ≥ 1 fracture à l'inclusion	n = 967	n = 981		
Nombre (%) ^a de sujets avec ≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % ^d (6 %, 68 %)

^a Estimations selon Kaplan-Meier

^b Valeur de p = 0,015

^c Valeur de p = 0,22

^d Valeur de p = 0,035

Après 5 ans de traitement, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales est restée plus faible dans le groupe traité par bazedoxifène 20 mg (4,49 %) comparé au groupe placebo (6,85 %) avec une réduction du risque relatif de 36 % (p=0,014).

Après 7 ans de traitement, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales est restée plus faible dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (7,64%) comparé au groupe placebo (9,90%) avec une réduction du risque relatif de 30% (p=0,022).

L'incidence des fractures non-vertébrales liées à l'ostéoporose était similaire dans les groupes traités par bazédoxifène 20 mg (5,68 %), par raloxifène 60 mg (5,87 %) et par placebo (6,26 %). Une analyse post-hoc a déterminé la probabilité de fracture à 10 ans comme un index du risque fracturaire initial. Sur toute la population étudiée, la probabilité d'une fracture ostéoporotique majeure à 10 ans était de 11 %. Chez les sujets traités par bazédoxifène, l'incidence des fractures était liée au risque fracturaire initial : plus il était élevé, plus le bénéfice du traitement par bazédoxifène était important. Chez les sujets ayant une probabilité de fracture à 10 ans égale ou supérieure à 16 %, le bazédoxifène était associé à une diminution significative du risque de toutes les fractures cliniques.

Dans une analyse post-hoc, chez les sujets traités par bazédoxifène, le risque relatif de fractures non-vertébrales diminuait avec l'augmentation de la probabilité de fracture. Chez les sujets avec une probabilité de fracture de 20 % ou plus (n = 618), le risque de fractures non-vertébrales chez les patients traités par bazédoxifène était diminué de 55 % (95 % IC : 18-76) par rapport au sujet traités par placebo.

L'augmentation de la DMO au RL par rapport au placebo était significative après 6 mois de traitement par bazédoxifène 20 mg et raloxifène 60 mg (respectivement 1,02 % et 1,29 %) et s'est maintenue jusqu'à 3 ans (respectivement 1,32 % et 2,08 %). L'effet du bazédoxifène sur la DMO a été similaire à d'autres endroits du squelette. Les augmentations de DMO sont restées statistiquement significatives à tous les endroits du squelette pendant les 5 ans de traitement par bazédoxifène comparé au placebo. Après 7 ans de traitement par bazédoxifène comparé au placebo, l'augmentation de la DMO est restée statistiquement significative au niveau du col du fémur, du trochanter et de la totalité de la hanche. L'augmentation de la DMO lombaire après 7 ans dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg n'a pas été statistiquement plus élevée comparé au placebo.

L'interruption de l'étude était requise en cas de perte osseuse excessive ou de survenue de fractures vertébrales. Une telle interruption était significativement plus fréquente dans le groupe placebo (4,0 %) que dans les groupes bazédoxifène 20 mg (2,8 %) ou raloxifène 60 mg (2,1 %).

Etude de prévention de l'ostéoporose

L'étude de prévention (1583 sujets ; âge moyen de 58 ans ; délai moyen depuis la ménopause de 11 ans) a comparé les effets du bazédoxifène (10, 20 ou 40 mg par jour), du raloxifène (60 mg par jour) et du placebo sur la DMO. Tous les sujets ont reçu un supplément quotidien de calcium ; la plupart ont reçu 600 mg de calcium (par ex. Caltrate®) tandis que d'autres en ont reçu jusqu'à 1200 mg par jour. Cette étude incluait des sujets qui avaient un T-score au RL ou au CF supérieur à -2,5. Le T-score médian allait de -0,6 et -1,4, selon l'endroit du squelette.

La DMO a été préservée chez les sujets traités par bazédoxifène 20 mg et par raloxifène 60 mg, alors qu'une réduction significative de la DMO a été observée chez les patientes recevant un placebo. Par rapport au placebo, l'augmentation de la DMO au RL était significative après 6 mois de traitement par bazédoxifène 20 mg et raloxifène 60 mg (respectivement 1,14 % et 1,26 %) et s'est maintenue pendant 2 ans (respectivement 1,41 % et 1,49 %). L'effet du bazédoxifène sur la DMO était similaire à d'autres endroits du squelette.

Sécurité clinique

Évaluation de l'histomorphométrie osseuse et du remodelage osseux

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose réalisée chez 7492 femmes ménopausées (âge moyen = 66 ans), 121 biopsies osseuses de la crête iliaque après administration de fluorochrome ont été obtenues après environ 2 ou 3 ans de traitement, de sujets des groupes bazédoxifène, raloxifène et placebo (bazédoxifène 20 mg = 28 ; bazédoxifène 40 mg = 29 ; raloxifène 60 mg = 32 ; placebo = 32). L'examen histologique des biopsies osseuses a révélé la formation d'os lamellaire normal dans tous

les groupes de traitement et chez tous les sujets traités. Dans aucun échantillon de biopsie osseuse d'aucun groupe de traitement il n'a été observé d'ostéomalacie, de fibrose périrabéculeuse, de myélofibrose, de toxicité cellulaire ou d'os tissé. L'évaluation histomorphométrique a montré une minéralisation normale comme en témoigne la présence d'une épaisseur ostéoïde normale, d'un temps de latence de minéralisation normal et d'un taux d'apposition minérale normal.

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose, les traitements par bazédoxifène 20 mg et raloxifène 60 mg ont entraîné une diminution significative des marqueurs sériques de résorption osseuse (C-télopeptide) et de formation osseuse (ostéocalcine) par rapport au groupe placebo, indiquant ainsi une réduction du remodelage osseux. Des diminutions médianes de C-télopeptide et d'ostéocalcine de plus de 25 % par rapport aux taux initiaux ont été observées avec le traitement par bazédoxifène. Une réduction similaire de remodelage osseux a été observée dans l'étude de prévention de l'ostéoporose.

Effets sur le métabolisme lipidique et le système cardiovasculaire

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose, après 3 ans de traitement, dans les groupes bazédoxifène 20 mg et raloxifène 60 mg, il a été observé une réduction significative du cholestérol total sérique, du cholestérol LDL (« low-density lipoprotein ») et une augmentation significative du cholestérol HDL (« high-density lipoprotein ») par rapport au groupe placebo. Avec le bazédoxifène 20 mg, la variation médiane en pourcentage depuis l'état initial était respectivement pour le cholestérol total, le cholestérol LDL et le cholestérol HDL de -3,75 %, -5,36 % et 5,10 %. Elle était similaire à celle observée avec le raloxifène 60 mg. L'effet sur les triglycérides dans les groupes bazédoxifène 20 mg et raloxifène 60 mg était similaire à celui observé dans le groupe placebo. Ce profil lipidique a été maintenu pendant les 7 ans de traitement. L'effet du traitement sur les lipides était similaire dans l'étude de prévention de l'ostéoporose. La pertinence clinique de ces modifications n'a pas été établie.

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose réalisée chez 7492 patientes (âge moyen = 66 ans), les femmes traitées par bazédoxifène avaient un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne) (voir rubrique 4. 8). Le taux le plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux pour 1000 années-femmes a été observé pendant la première année : 4,64 dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg et 1,73 dans le groupe placebo (risque relatif de 2,69). Le taux pour 1000 années-femmes après 3 ans était de 2,86 dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg et 1,76 dans le groupe placebo (risque relatif de 1,63). Le taux pour 1000 années-femmes après 5 ans était 2,34 dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg et 1,56 dans le groupe placebo (risque relatif de 1,50).

Au terme des 7 ans d'études, le taux était de 2,06 événements pour 1000 année-femmes dans le groupe bazédoxifène 20 mg et de 1,36 dans le groupe recevant le placebo (risque relatif 1,51).

Effets cérébrovasculaires

Dans l'étude pivot de 3 ans, le taux pour 1000 années-femmes d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques était similaire dans les groupes traités par bazédoxifène 20 mg (1,98) et par placebo (2,2) et plus élevé dans le groupe traité par bazédoxifène 40 mg (2,72). Le taux pour 1000 années-femmes d'accidents ischémiques transitoires (AIT) était similaire dans les groupes traités par bazédoxifène 20 mg (1,1) et par placebo (0,88) et plus élevé dans le groupe traité par bazédoxifène 40 mg (1,59).

Après 5 ans de traitement, le taux pour 1000 années-femmes d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques était similaire dans les groupes traités par bazédoxifène 20 mg (1,87) et par placebo (2,02). Le taux pour 1000 années-femmes d'AIT était plus élevé dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (0,94) comparé au placebo (0,62).

Au terme des 7 ans de traitement, le taux d'accidents ischémiques vasculaires cérébraux pour 1000 année-femmes était similaire dans le groupe bazédoxifène 20 mg (1,78) et le groupe placebo (1,78). Le taux des AIT pour 1000 année-femmes était plus élevée dans le groupe bazédoxifène 20 mg (0,96) par rapport au groupe recevant le placebo (0,55).

Effets sur l'utérus

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose, une échographie endovaginale a montré des modifications minimales de l'épaisseur endométriale dans le groupe placebo (-0,08 mm, n = 131), dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (-0,07 mm, n = 129) et dans le groupe traité par raloxifène 60 mg (0,16 mm, n = 110) après 2 ans. À 3 ans, chez les sujets traités par bazédoxifène 20 mg, 1 cas (0,1 %) d'hyperplasie endométriale a été observé et aucun cas de cancer endométrial n'a été observé. Chez les sujets traités par raloxifène 60 mg, 1 cas (0,1 %) de cancer endométrial, 1 cas de sarcome (0,1 %) et 1 cas (0,1 %) d'hyperplasie endométriale ont été observés. Dans le groupe placebo, 3 cas (0,2 %) de cancer endométrial et 1 cas (0,1 %) d'hyperplasie endométriale ont été observés. Pendant les 36 mois de l'étude, des polypes endométriaux ont été diagnostiqués chez 10 sujets traités par bazédoxifène 20 mg, 17 sujets traités par raloxifène 60 mg et 11 sujets du groupe placebo.

Après 5 ans de traitement, l'épaisseur endométriale n'a pas changé dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg et est restée similaire à celle du groupe placebo; dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg, aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été observé comparé à 6 cas dans le groupe placebo ($p < 0,05$).

Au terme des 7 ans de traitement, l'épaisseur endométriale n'a pas changé dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg et est restée similaire à celle du groupe placebo ; aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été observé dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg comparé à 7 cas dans le groupe placebo ($p < 0,008$).

Dans l'étude de prévention de l'ostéoporose, après 2 ans, une échographie endovaginale a montré des modifications minimales, depuis l'état initial, de l'épaisseur endométriale dans le groupe placebo (-0,24 mm, n = 154), dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (-0,06 mm, n = 158) et dans le groupe traité par raloxifène 60 mg (0,01 mm, n = 154). Aucun cas d'hyperplasie ou de tumeur endométriale maligne n'a été identifié chez aucun des sujets traités par bazédoxifène ou raloxifène.

Effets sur le sein

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose, dans le groupe bazédoxifène, l'incidence des effets indésirables mammaires à 3 ans, était similaire à celle du groupe placebo. Il y avait 5 cas de cancer du sein pour 4591 personnes-année dans le groupe bazédoxifène 20 mg (1,09 pour 1000), 7 cas de cancer du sein pour 4526 personnes-année dans le groupe raloxifène 60 mg (1,55 pour 1000) et 8 cas de cancer du sein pour 4604 personnes-année dans le groupe placebo (1,74 pour 1000). Après 5 ans de traitement, il y avait 9 cas de cancer du sein dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (1,40 pour 1000 années-femmes) et 10 cas dans le groupe placebo (1,56 par 1 000 années-femmes). Au terme de 7 ans de traitement, il y avait 13 cas de cancer du sein dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (1,78 pour 1000 années-femmes) et 11 cas dans le groupe placebo (1,50 pour 1000 années-femmes).

Dans l'étude de prévention de l'ostéoporose, l'incidence des effets indésirables mammaires (tension mammaire, douleur, cancer du sein, tumeur bénigne du sein) dans les groupes bazédoxifène 20 mg et raloxifène 60 mg était similaire à celle du groupe placebo.

Dans l'étude de la densité mammaire (étude annexe de l'étude de traitement de l'ostéoporose), les modifications de densité mammaire observées par mammographie ont été évaluées à 24 mois chez 444 femmes ménopausées avec ostéoporose (âge moyen = 59 ans) issues des 4 groupes de traitement. Les modifications moyennes de la densité mammaire observées par mammographie ont été significativement diminuées par rapport au début du traitement dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (-1,45 points de pourcentage, $p < 0,05$) alors qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe placebo (-0,15 points de pourcentage).

Effets sur la thyroïde et tumeurs malignes de l'ovaire

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose réalisée chez 7492 femmes ménopausées (âge moyen = 66 ans), parmi les 1886 patientes traitées par bazédoxifène 20 mg, 5 cas de cancer thyroïdien (0,69 pour 1000) ont été rapportés et parmi 1885 patientes traitées par placebo, 1 cas de cancer thyroïdien (0,14 pour 1000) a été rapporté après 7 ans de traitement. Aucun cas de cancer thyroïdien n'a été rapporté dans le groupe de traitement de 40 mg jusqu'à 5 ans.

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose réalisée chez 7492 femmes ménopausées (âge moyen = 66 ans), parmi les 1886 patientes traitées par bazédoxifène 20 mg, 5 cas de cancer ovarien (0,69 pour 1000) ont été rapportés et parmi 1885 patientes traitées par placebo, aucun cas de cancer ovarien n'a été rapporté après 7 ans de traitement. Aucun cas de cancer ovarien n'a été rapporté dans le groupe de traitement de 40 mg jusqu'à 5 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques moyens du bazédoxifène après doses multiples chez les femmes en bonne santé, mobiles et ménopausées naturellement ou après ovariectomie bilatérale, sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques moyens $\pm$ déviation standard du bazédoxifène (n = 23)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	ASC (ng.h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
Dose multiple 20 mg/jour	$6,2 \pm 2,2$	$1,7 \pm 1,8$	28 ± 11	82 ± 37	$4,1 \pm 1,7$

Absorption

Le bazédoxifène est rapidement absorbé avec un $t_{\max}$ d'environ 2 heures. Les concentrations plasmatiques augmentent de façon linéaire pour des doses uniques de 0,5 mg à 120 mg et pour des doses multiples quotidiennes de 1 mg à 80 mg. La biodisponibilité absolue du bazédoxifène est d'environ 6 %.

L'administration d'une dose unique de 20 mg de bazédoxifène lors d'un repas riche en graisses, augmente la $C_{\max}$ et l'ASC de respectivement 28 % et 22 %. Une autre étude évaluant les effets d'un repas standard moyennement riche en graisses sur la pharmacocinétique du bazédoxifène à l'état d'équilibre a montré une augmentation de 42 % et 35 % respectivement de la $C_{\max}$ et de l'ASC lorsque 20 mg de bazédoxifène étaient administrés avec le repas. Ces modifications n'étant pas considérées cliniquement pertinentes, le bazédoxifène peut être administré avant, pendant ou après les repas.

Distribution

Après administration intraveineuse d'une dose de 3 mg de bazédoxifène, le volume de distribution est de $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Le bazédoxifène est fortement lié (98% - 99 %) aux protéines plasmatiques *in vitro*.

Biotransformation

La dégradation métabolique du bazédoxifène chez les femmes ménopausées a été déterminée après administration orale de 20 mg de bazédoxifène radio-marqué. Le bazédoxifène est largement métabolisé chez les femmes. La glucuronidation est la principale voie métabolique. Il n'y a pas ou peu de métabolisme facilité par le cytochrome P450. Le bazédoxifène-5-glucuronide est le principal métabolite circulant. Les concentrations de ce glucuronide sont environ 10 fois supérieures à celles de la substance active inchangée dans le plasma.

Elimination

La demi-vie d'élimination du bazédoxifène est d'environ 30 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes à partir de la deuxième semaine d'une prise quotidienne unique. La clairance orale apparente du bazédoxifène est d'environ 4 à 5 l/h/kg. La principale voie d'excrétion du bazédoxifène radio-marqué est les fèces, et moins de 1 % de la dose est éliminé dans les urines.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La dégradation d'une dose unique de 20 mg de bazédoxifène chez des patientes insuffisantes hépatiques [score Child-Pugh A (n = 6), B (n = 6) et C (n = 6)] a été comparée à celle observée chez des patientes avec une fonction hépatique normale (n = 18). Chez les patientes avec insuffisance hépatique l'ASC était en moyenne 4,3 fois supérieure à celle des témoins. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été évaluées davantage chez les patientes ayant une insuffisance hépatique. L'utilisation dans cette population de patientes n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Des données cliniques limitées (n = 5) sont disponibles chez des sujets ayant une insuffisance rénale modérée (CrCl < 50 ml/min). Une dose unique de 20 mg de bazédoxifène a été administrée à ces patientes. Des quantités négligeables de bazédoxifène ont été éliminées dans les urines. Une fonction rénale insuffisante a montré peu ou aucune influence sur la pharmacocinétique du bazédoxifène et aucun ajustement posologique n'est requis.

Patientes âgées

La pharmacocinétique d'une dose unique de 20 mg de bazédoxifène a été évaluée dans une étude chez 26 femmes ménopausées en bonne santé. En moyenne, par rapport aux femmes âgées de 51 à 64 ans (n = 8), les femmes de 65 à 74 ans (n = 8) présentaient une ASC 1,5 fois supérieure et les femmes âgées de plus de 75 ans (n = 8) présentaient une ASC 2,3 fois supérieure. Cette augmentation était très probablement due à des modifications de la fonction hépatique liées à l'âge. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du bazédoxifène n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Race

Aucune différence pharmacocinétique en fonction du groupe ethnique n'a été observée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études chez le lapin, des avortements et une incidence accrue d'anomalies du cœur (défaut de la cloison ventriculaire) et du squelette (retards d'ossification, malformation ou mauvais alignement osseux, essentiellement de la colonne vertébrale et du crâne) ont été constatés chez les fœtus à des posologies maternelles toxiques $\geq 0,5$ mg/kg/jour (1,5 fois l'exposition humaine). Chez le rat, l'administration de posologies maternelles toxiques ≥ 1 mg/kg/jour ($\geq 0,3$ fois l'exposition humaine) a entraîné une diminution du nombre de fœtus vivants et/ou une réduction du poids corporel des fœtus. Aucune anomalie du développement des fœtus n'a été observée.

Des rates ont reçu des doses journalières de 0,3 à 30 mg/kg (0,03 à 8 fois l'exposition humaine) avant et pendant leur accouplement avec des mâles non traités. Des effets néfastes ont été constatés sur les cycles œstraux et la fertilité dans tous les groupes de femelles traités par bazédoxifène.

Les effets du traitement par bazédoxifène sur l'os, l'utérus et la glande mammaire ont été évalués chez des rates ovariectomisées (0,15 à 1,5 mg/kg/jour) et des singes [*Cynomolgus macaques*] (0,2 à 25,0 mg/kg/jour). Chez la rate, le traitement par bazédoxifène pendant environ 1 an a prévenu partiellement les effets de l'ovariectomie sur de nombreux paramètres du squelette (contenu minéral osseux, densité minérale osseuse et architecture). De plus, les poids humides de l'utérus étaient réduits par rapport aux animaux non traités et l'analyse histologique a montré peu ou pas de différence avec les témoins non traités. Chez le singe, le traitement par bazédoxifène pendant 18 mois a entraîné une préservation partielle de la masse de l'os cortical et spongieux, telle que déterminée par les mesures de la DMO. Le maintien partiel de la masse osseuse a été obtenu par la réduction de l'accélération du remodelage osseux induite par l'ovariectomie, évaluée par des marqueurs biochimiques du remodelage osseux et des indices histomorphométriques mesurés dans l'os spongieux et cortical. Il est important de noter que, dans les deux espèces, l'administration du bazédoxifène n'a pas eu d'effets délétères sur

la qualité osseuse. Comme chez le rongeur, le traitement par bazédoxifène chez le singe a entraîné une atrophie utérine et une atrophie de la glande mammaire sans autre différence histologique notée avec les animaux non traités.

Des études de doses répétées chez le rongeur et le singe cynomolgus ayant des cycles normaux ont révélé une stimulation marquée de la croissance folliculaire ovarienne sans ovulation conduisant à des kystes ovariens partiellement hémorragiques et à une élévation marquée des taux d'estradiol. On pourrait s'attendre également à observer un tel effet pharmacologique chez les femmes en âge de procréer, toutefois, il est considéré cliniquement non pertinent chez les femmes ménopausées.

Dans des études de carcinogénèse d'une durée de 6 mois chez des souris transgéniques, l'incidence des tumeurs ovariennes bénignes de la granulosa était augmentée chez les souris femelles qui avaient reçu 150 ou 500 mg/kg/jour. L'exposition systémique (ASC) au bazédoxifène dans ces groupes était 35 à 69 fois celle observée chez les femmes ménopausées ayant reçu 20 mg/jour pendant 14 jours.

Dans une étude de carcinogénèse d'une durée de 2 ans chez le rat, une augmentation de l'incidence de tumeurs ovariennes bénignes de la granulosa a été observée chez les rates à des concentrations alimentaires de 0,03 et 0,1 %. L'exposition systémique (ASC) au bazédoxifène dans ces groupes était 2,6 et 6,6 fois supérieure à celle observée chez les femmes ménopausées ayant reçu 20 mg/jour pendant 14 jours.

L'observation de tumeurs ovariennes bénignes de la granulosa chez les souris femelles et les rates ayant reçu du bazédoxifène est un effet de classe des SERM, lié à leur pharmacologie chez le rongeur lorsqu'ils sont traités pendant leur vie reproductive, quand leurs ovaires sont fonctionnels et sensibles à une stimulation hormonale.

Le bazédoxifène n'était pas génotoxique ou mutagénique lors de nombreux tests effectués, notamment dans un test *in vitro* de mutation bactérienne inverse, un test *in vitro* de mutation directe de cellules de mammifère sur le locus thymidine kinase (TK⁺) de cellules de lymphomes de souris L5178Y, un test *in vitro* d'aberration chromosomique dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), et un test *in vivo* sur des micronucleus de souris.

Le bazédoxifène a entraîné des néphrocalcinoses corticomédullaires et a accentué des néphropathies chroniques spontanées chez les rats mâles. Les paramètres urinaires étaient anormaux. Dans des études d'utilisation prolongée, des tumeurs rénales (adénomes et carcinomes) ont été observés à toutes les posologies testées, conséquence probable de la détérioration rénale chronique. Lors d'une étude de carcinogénèse d'une durée de 2 ans chez le rat, l'administration orale de bazédoxifène avec les aliments à des doses de 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % ou 0,1 % a entraîné, des expositions, en surface exposée (mg/m²), d'environ 0,6 à 23 fois et 0,9 à 31 fois, respectivement chez les mâles et les femelles, la posologie clinique de 20 mg. Dans la mesure où ces néphropathies chroniques progressives et néphrocalcinoses corticomédullaires sont probablement des néphropathies spécifiques au rat, ces résultats sont présumés non pertinents pour l'homme.

Dans une étude d'efficacité sur l'os d'une durée de 18 mois chez le singe cynomolgus ovariectomisé, l'administration orale de bazédoxifène à des doses de 0 - 0,2 - 0,5 - 1 - 5 ou 25 mg/kg/jour a entraîné des expositions, en surface exposée (mg/m²), d'environ 0,2 à 24 fois la posologie clinique de 20 mg. Des carcinomes rénaux ont été observés dans cette étude. Ces tumeurs sont considérées comme des carcinomes rénaux spontanés connus pour survenir chez le singe et il est peu probable qu'ils soient pertinents chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé (maïs)
Glycolate sodique d'amidon
Laurylsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Acide ascorbique

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/Aclar de 7, 28, 30, 84 et 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 Avril 2009

Date de dernier renouvellement : 17 Avril 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**TEXTE DE LA BOITE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CONBRIZA 20 mg comprimés pelliculés
bazédoxifène

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'acétate de bazédoxifène équivalent à 20 mg de bazédoxifène.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

7 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CONBRIZA

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONBRIZA 20 mg comprimés pelliculés
bazédoxifène

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice :information du patient

CONBRIZA 20 mg comprimés pelliculés bazédoxifène

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que CONBRIZA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CONBRIZA
3. Comment prendre CONBRIZA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CONBRIZA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CONBRIZA et dans quel cas est-il utilisé ?

CONBRIZA contient une substance active appelée bazédoxifène, qui est un médicament appartenant à une famille de médicaments non hormonaux appelés Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes (SERMs). Il est utilisé pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes qui sont ménopausées, lorsqu'elles ont un risque élevé de fractures. Il agit en ralentissant ou stoppant l'amaigrissement de l'os chez ces femmes. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CONBRIZA ?

Ne prenez jamais CONBRIZA

- si vous êtes allergique au bazédoxifène ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez ou avez eu un caillot sanguin (par exemple, dans les vaisseaux sanguins situés dans les jambes, les poumons ou les yeux).
- si vous êtes enceinte ou si vous pouvez encore avoir des enfants. Ce médicament peut nuire à votre bébé s'il est pris pendant la grossesse.
- si vous avez des saignements vaginaux non expliqués. Ils devront être explorés par votre médecin.
- si vous avez un cancer évolutif de l'utérus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre CONBRIZA

- car il peut augmenter le risque d'avoir des caillots sanguins. Même s'ils sont très peu fréquents, ces caillots peuvent entraîner de sérieux problèmes médicaux, un handicap ou la mort. Parlez-en avec votre médecin pour voir si vous avez un risque élevé d'avoir des caillots sanguins.

- si vous êtes immobilisée (incapable de bouger) pour un certain temps, par exemple une immobilisation dans un fauteuil roulant, une position assise pendant une période prolongée ou si vous restez alitée du fait d'une opération ou d'une maladie. Si vous voyagez pendant de longs trajets, vous devez marcher ou faire bouger vos jambes et pieds à intervalles réguliers. En effet, rester assise pendant une longue période dans la même position peut empêcher une bonne circulation sanguine et peut augmenter le risque d'avoir des caillots sanguins. Si vous devez rester immobilisée pendant une période prolongée ou si vous devez subir une intervention chirurgicale programmée, il est important que vous en parliez à votre médecin pour savoir comment réduire le risque de caillots sanguins.
- si vous n'êtes pas ménopausée. CONBRIZA a été étudié uniquement chez les femmes qui sont ménopausées, et n'est donc pas recommandé.
- si dans le passé, vous avez eu des taux élevés de triglycérides (un type de graisse dans le sang).
- si vous avez de sévères problèmes de foie ou des problèmes de reins.
- si vous avez un saignement vaginal en cours de traitement par CONBRIZA, vous devez en parler avec votre médecin.
- si vous souffrez d'un cancer du sein, l'expérience de l'utilisation de ce médicament chez les femmes atteintes de cette maladie étant insuffisante.

Les points ci-dessus sont des raisons pour lesquelles ce médicament n'est peut-être pas adapté pour vous. Si l'un de ces points vous concerne, parlez-en à votre médecin avant de prendre le médicament.

Autres médicaments et CONBRIZA

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

CONBRIZA doit être utilisé exclusivement par les femmes ménopausées. Il ne doit pas être pris par des femmes enceintes ou susceptibles de l'être. Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez car on ne sait pas s'il passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez somnolente après avoir pris ce médicament, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

Vous pouvez avoir des problèmes de vue tels qu'une vision floue lorsque vous prenez ce médicament. Dans ce cas, vous devez éviter de conduire ou utiliser des machines tant qu'un avis médical favorable n'a pas été rendu concernant l'aptitude à la pratique de ces activités.

CONBRIZA contient du lactose et du sodium

Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a dit que vous étiez intolérante à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre CONBRIZA ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Vous devez continuer à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous l'aura dit. Afin que ce médicament puisse traiter l'ostéoporose, il doit être pris quotidiennement.

- La posologie recommandée est de un comprimé à avaler par jour. La prise de plus d'un comprimé par jour n'est pas plus efficace et peut entraîner des risques supplémentaires.
- Vous pouvez prendre le comprimé à n'importe quelle heure de la journée, avec ou sans nourriture.
- Ce médicament doit être pris avec une quantité suffisante de calcium et de vitamine D. Consultez votre médecin pour voir si votre apport en calcium et vitamine D est suffisant et si vous avez besoin d'un complément de calcium et de vitamine D. Si vous prenez un complément en calcium et/ou vitamine D, il peut être pris en même temps que ce médicament.

Si vous avez pris plus de CONBRIZA que vous n'auriez dû

Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez accidentellement pris plus de CONBRIZA que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre CONBRIZA

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez le dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est quasiment l'heure du comprimé suivant de ce médicament, sautez le comprimé oublié et ne prenez que le comprimé prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre CONBRIZA

Si vous décidez d'arrêter ce médicament avant d'avoir terminé le traitement prescrit ; vous devez en parler d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves – Arrêtez de prendre CONBRIZA et consultez un médecin immédiatement

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Si vous observez des signes de présence d'un caillot sanguin dans les jambes ou les poumons, tels qu'un gonflement douloureux et une rougeur de la jambe, une douleur d'apparition brutale de la poitrine ou une difficulté à respirer.
- Si vous observez des signes de présence d'un caillot sanguin dans l'œil (veine rétinienne), tels qu'une perturbation visuelle d'un côté, des troubles visuels, une vision floue ou une perte de la vision dans un œil.
- Si vous présentez un problème listé sous la rubrique « Ne prenez jamais CONBRIZA »

Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) :

- Si vous observez d'autres événements touchant l'œil et/ou la vision (vision d'étincelles ou de flashes lumineux, rétrécissement du champ visuel et gonflement de l'œil ou des paupières)

Autres effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés chez certains patients ayant pris CONBRIZA :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Crampes musculaires (notamment crampes dans les jambes)
- Bouffées de chaleur
- Gonflement des mains, des pieds et des jambes (œdème périphérique)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Réactions allergiques (notamment hypersensibilité et urticaire)
- Eruption cutanée, démangeaisons
- Sécheresse de la bouche
- Augmentation des trigycérides dans le sang (graisse dans le sang)
- Augmentation des enzymes du foie
- Somnolence

Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) :

- Palpitations (le fait de ressentir ses propres battements cardiaques)
- Sécheresse oculaire, douleur oculaire, acuité visuelle réduite, déficience visuelle, blépharospasme (clignement anormal, involontaire ou spasme de la paupière).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CONBRIZA ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CONBRIZA

- La substance active est le bazédoxifène. Chaque comprimé pelliculé contient de l'acétate de bazédoxifène équivalent à 20 mg de bazédoxifène.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (maïs), glycolate sodique d'amidon, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, acide ascorbique, hypromellose, dioxyde de titane (E171) et macrogol 400 (voir rubrique 2 « CONBRIZA contient du lactose et du sodium »).

Qu'est-ce que CONBRIZA et contenu de l'emballage extérieur

CONBRIZA se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc crème, oblong, portant l'inscription « WY20 » sur une face. Le comprimé mesure environ 1,5 cm. Les comprimés sont

conditionnés dans des plaquettes PVC/Aclar de 7, 28, 30, 84 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

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

Fabricant

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Little Connel Newbridge, County Kildare, Irlande.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.