

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CONBRIZA 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 142,8 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, kapselformad, filmdragerad tablett präglad "WY20" på ena sidan. Tabletten är ungefär 1,5 cm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CONBRIZA är indicerat för behandling av postmenopausal osteoporos hos kvinnor med ökad risk för frakturer. Vid behandling med CONBRIZA har en signifikant minskning av antalet kotfrakturer visats. Effekt på höftfrakturer har inte fastställts.

Vid val av behandling till postmenopausal kvinnor, med CONBRIZA eller andra terapier, inklusive östrogener, bör hänsyn tas till menopausal symptom, effekt på uterus- och bröstvävnad samt kardiovaskulära för- och nackdelar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen CONBRIZA är en tablett dagligen, när som helst på dygnet, med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Doser över 20 mg rekommenderas inte eftersom det inte ger någon påvisbar ökad effekt och högre doser kan vara förenade med ytterligare risker (se avsnitt 5.1).

Tillskott av kalcium och/eller vitamin D bör ges om patientens dagliga intag är otillräckligt.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Bazedoxifen har inte utvärderats tillräckligt bland patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Försiktighet skall därför iaktas i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Det krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av bazedoxifen har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning till denna patientgrupp rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Det krävs ingen dosjustering baserad på ålder (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av bazedoxifen för en pediatrik population.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Pågående eller anamnes på tidigare venös tromboembolisk händelse inklusive djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos.

CONBRIZA är enbart indicerad för användning hos postmenopausala kvinnor. Bazedoxifen får inte tas av kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Oförklarlig uterin blödning.

Patienter med endometrie cancer eller symptom som skulle kunna tyda på denna sjukdom, eftersom säkerheten i denna patientgrupp inte har studerats tillräckligt.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av CONBRIZA rekommenderas inte till kvinnor med ökad risk för venösa tromboemboliska händelser. CONBRIZA är förenat med en ökad risk för venös tromboembolism (VTE). I kliniska prövningar observerades den högsta frekvensen av VTE under det första behandlingsåret, med en relativ risk på 2,69 jämfört med placebo. Efter 3 år var den relativa risken 1,63 och efter en studieperiod om 5 år var den relativa risken 1,50. Efter 7 år var den relativa risken 1,51 (se avsnitt 4.8 och 5.1). Riskfaktorer som förknippades med fall av VTE i kliniska prövningar omfattade: hög ålder, fetma, immobilisering, kirurgi, större trauma och malignitet. CONBRIZA skall utsättas före och under längre immobilisering (t.ex. återhämtning efter kirurgi, sängliggande under längre period) och behandlingen skall återupptas först när patienten är helt rörlig. Dessutom skall kvinnor som tar CONBRIZA uppmanas att stiga upp och röra på sig då och då under längre resor.

Bazedoxifen har inte studerats hos premenopausala kvinnor. Dess säkerhet hos premenopausala kvinnor har inte fastställts och dess användning rekommenderas inte i denna population.

Inget tyder på att CONBRIZA orsakar proliferation av endometriet. Eventuell blödning från uterus under behandling med CONBRIZA är oväntad och skall undersökas fullständigt.

Bazedoxifen har inte studerats hos kvinnor med triglyceridnivå >300 mg/dl (>3,4 mmol/liter). Läkemedlet kan eventuellt förhöja triglyceridnivån och försiktighet skall därför iaktas hos patienter med känd hypertriglyceridemi (se avsnitt 5.1).

Säkerheten hos CONBRIZA hos patienter med bröstcancer har inte studerats. Det finns inga data om samtidig användning med läkemedel som används vid behandling av tidig eller avancerad bröstcancer. Bazedoxifen rekommenderas därför inte för att behandla eller förebygga bröstcancer.

Bazedoxifen har inte utvärderats tillräckligt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och försiktighet skall iakttas i denna patientgrupp.

Patienter med nedsatt leverfunktion visade en (genomsnittlig) ökning av AUC (yta under kurvan) på 4,3 gånger i jämförelse med kontrollpatienter. Användning i denna patientgrupp rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen med känd effekt

CONBRIZA innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en 30 dagars studie ökade bazedoxifen koncentrationen av hormonbindande globuliner inklusive kortikosteroidbindande globulin (CBG), sexualhormonbindande globulin (SHBG) och tyroxinbindande globulin (TBG).

Bazedoxifen genomgår metabolism förmedlad av enzymet uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) i magtarmkanalen och levern (se avsnitt 5.2). Metaboliseringen av bazedoxifen kan öka vid samtidig användning av substanser kända för att inducera UGT, såsom rifampicin, fenobarbital, karbamazepin och fenytoin, vilket potentiellt kan leda till minskad systemisk koncentration av bazedoxifen.

Bazedoxifen genomgår ingen eller endast försumbar metabolism förmedlad av cytokrom P450 (CYP). Bazedoxifen inducerar inte och hämmar inte aktiviteten hos större CYP-isoenzymer. *In vitro* studier tyder på att det är osannolikt att bazedoxifen interagerar med samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via CYP.

Inga relevanta farmakokinetiska interaktioner har visats mellan bazedoxifen och följande läkemedel: ibuprofen, atorvastatin, azitromycin, eller antacida innehållande aluminium och magnesiumhydroxid. Det är osannolikt att bazedoxifen interagerar med warfarin, digoxin och diazepam, baserat på bazedoxifens plasmaproteinbindning *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

CONBRIZA är avsett för användning endast till postmenopausala kvinnor och är kontraindicerat till kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.3). Data från behandling av gravida kvinnor med bazedoxifen saknas. Studier på kanin har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Amning

Det är inte känt om bazedoxifen utsöndras i human modersmjölk. CONBRIZA är endast indicerad för användning hos postmenopausala kvinnor (se avsnitt 4.3) och ska inte användas under amning.

Fertilitet

Studier på råttor har visat negativa effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CONBRIZA har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I kliniska prövningar har sömnhet rapporterats som en biverkning av läkemedlet, och patienterna bör informeras om den eventuella effekten på förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Patienterna kan uppleva synsymtom som försämrad synskärpa eller dimsyn. Om sådana symtom visar sig ska patienten undvika att framföra fordon eller använda maskiner som kräver fullgod syn, tills symtomen har försvunnit eller läkaren har meddelat att det är säkert.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos CONBRIZA har bedömts i två dubbelblinda, randomiserade, fas 3 multicenterprövningar med placebo och aktiv produkt. I den ena prövningen, där behandling av osteoporos studerades i tre år, deltog 7 492 postmenopausala kvinnor av vilka 1 886 kvinnor behandlades med bazedoxifen 20 mg, 1 872 kvinnor med bazedoxifen 40 mg, 1 849 kvinnor med raloxifen och 1 885 kvinnor med placebo.

I den andra prövningen, en två års studie av osteoporosprofylax, deltog 1 583 postmenopausala kvinnor av vilka 321 kvinnor behandlades med bazedoxifen 10 mg, 322 kvinnor med bazedoxifen 20 mg, 319 kvinnor med bazedoxifen 40 mg, 311 kvinnor med raloxifen och 310 kvinnor med placebo.

Huvuddelen av de biverkningar som uppstod under de kliniska prövningarna var av lindrig till måttlig svårighetsgrad och ledde inte till utsättning av behandlingen.

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna i dubbelblinda randomiserade studier var värmevallningar och muskelkramper (inklusive benkramper).

Biverkningar i tabellform

Säkerhetsdata i nedanstående tabell härrör från både kliniska studier samt spontanrapportering efter godkännandet för försäljning.

Biverkningar är kategoriserade i enlighet med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet		Överkänslighet		
Centrala och perifera nervsystemet		Sömnhet		
Ögon			Retinal ventrombos*	Synrubbingar/ okulära biverkningar [#]
Hjärtat				Palpitationer

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl	Värmevallningar		Djup ventrombos*, yttlig tromboflebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli*	
Magtarmkanalen		Muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, utslag, klåda		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper (inkluderande benkramper)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem			
Undersökningar		Förhöjd triglyceridhalt i blodet, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)		

Beskrivning av valda biverkningar

*Av 7 492 bedömbara kvinnor (medelålder = 66 år) i osteoporosbehandlingsstudien hade kvinnor som behandlades med bazedoxifen en ökad risk för venös tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli och retinal ventrombos). Frekvensen per 1 000 kvinnoår under den 3 år långa studieperioden var 2,86 i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg och 1,76 i placebogruppen och under den 5-åriga studieperioden var den 2,34 i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg och 1,56 i placebogruppen. Frekvensen per 1 000 kvinnoår under den 7 år långa studieperioden var 2,06 i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg och 1,36 i placebogruppen. Frekvensen av VTE var högst under det första året med en relativ risk på 2,69. Efter 3 år var den relativa risken 1,63 och efter en studieperiod om 5 år var den relativa risken 1,50. Efter den 7 år långa studieperioden var den relativa risken 1,51 (se avsnitt 5.1). Andra venösa tromboemboliska händelser förekom också.

#Efter godkännandet för försäljning har andra ögonbiverkningar än retinal ventrombos rapporterats. Dessa har gällt försämrad synskärpa, dimsyn, fotopsi, synfältsdefekter, nedsatt syn, torra ögon, ögonlocksödem, blefarospasm, ögonsmärta och ögonsvullnad. De underliggande orsakerna till dessa händelser är oklara. Om ögonsymtom uppträder ska patienten rekommenderas att söka vård.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I fall av överdosering finns ingen specifik antidot och behandling skall vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, selektiv östrogenreceptormodulator, ATC-kod: G03XC02.

Verkningsmekanism

Bazedoxifen tillhör en klass läkemedel som kallas selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM). Bazedoxifen kan verka både som östrogenreceptoragonist och/eller -antagonist beroende på cell- och vävnadstyp samt målgener. Bazedoxifen minskar benresorptionen och reducerar biokemiska markörer för benomsättning till premenopausala nivåer. Dessa effekter på benets remodelering leder till en ökning av benets mineraltäthet (BMD) vilket i sin tur bidrar till en minskning av risken för frakturer. Bazedoxifen verkar huvudsakligen som östrogenreceptorantagonist i uterus- och bröstvävnad.

Klinisk effekt

Effekten av bazedoxifen fastställdes i två dubbelblinda, randomiserade, fas 3 multicenterstudier med placebo och aktiv kontroll: en 3-årig studie av osteoporosbehandling och en 2-årig studie av osteoporosprofilax.

Osteoporosbehandlingsstudien

I osteoporosbehandlingsstudien behandlades 7 492 postmenopausala kvinnor (medelålder 66 år, intervall 50 till 85 år och medeltid 19,5 år sedan menopaus) med bazedoxifen (20 eller 40 mg dagligen), raloxifen (60 mg dagligen) eller placebo för att utvärdera frekvensen av nya kotfrakturer över 3 år (3-årig huvudstudie). Den 3-åriga huvudstudien förlängdes två gånger med två 2-åriga, dubbelblinda placebokontrollerade förlängningsstudier, vilket gav en total behandlingstid på upp till 7 år (7-årig studie). Sammanlagt 3 146 prövningspatienter fortsatte i den första 2-åriga förlängningen (bazedoxifen 20 mg: n=1 047, bazedoxifen 40/20 mg: n=1 041, placebo: n=1 058). Bazedoxifendosen 40 mg sänktes till 20 mg efter ca 4 år. Raloxifengruppen upphörde under den första 2-åriga förlängningen. Totalt fortsatte 1 732 försökspersoner i den andra 2-åriga förlängningen (bazedoxifen 20 mg: n=560, bazedoxifen 40/20 mg: n=582, placebo: n=590). Samtliga kvinnor fick även 1 200 mg kalcium och 400 IE vitamin D dagligen.

I denna studie ingick huvudsakligen kaukasiska (87,3 %) kvinnor som antingen hade osteoporos utan kotfraktur vid baseline (BMD T-värde för ländrygg [LS] eller lårbenshals [FN] mellan -2,5 och -4,0) eller osteoporos med minst en lindrig kotfraktur vid baseline. Medelvärdet för LS- och FN- T-värdet vid baseline var -2,4 respektive -1,7.

Efter 3 års behandling sågs en signifikant minskning av antalet nya kotfrakturer i jämförelse med placebo, med bazedoxifen 20 mg (42 %), bazedoxifen 40 mg (37 %) och raloxifen 60 mg (42 %). Minskningen av antalet nya kotfrakturer var likartad i gruppen behandlad med bazedoxifen som i gruppen behandlad med raloxifen. Behandlingseffekten var likartad bland patienterna med kotfraktur som bland dem utan kotfraktur (tabell 1).

Tabell 1: Effekt av bazedoxifen på risk för kotfrakturer efter 3 års behandling

	Antal kvinnor		Absolut risk-minskning	Relativ risk-minskning (95 % KI)
	Bazedoxifen 20 mg	Placebo		
Totalt antal kvinnor	n=1 724	n=1 741		
Antal (%) ^a kvinnor med ny kotfraktur	35 (2,34 %)	59 (4,07 %)	1,73 %	42 % ^b (11 %, 62 %)
Kvinnor utan fraktur vid baseline	n=757	n=760		
Antal (%) ^a kvinnor med ≥1 ny kotfraktur	13 (1,98 %)	20 (3,13 %)	1,15 %	35 % ^c
Kvinnor med ≥1 fraktur vid baseline	n=967	n=981		
Antal (%) ^a kvinnor med ≥1 ny kotfraktur	22 (2,63 %)	39 (4,80 %)	2,17 %	45 % ^d (6 %, 68 %)

^a Kaplan-Meier-skattning

^b p-värde=0,015

^c p-värde=0,22

^d p-värde=0,035

Efter 5 års behandling var incidensen av nya kotfrakturer fortfarande lägre i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg (4,49 %) jämfört med placebogruppen (6,82 %) med en relativ riskminskning på 36 % (p=0,014).

Efter 7 års behandling var incidensen av nya kotfrakturer fortfarande lägre i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg (7,64 %) jämfört med placebogruppen (9,90 %) med en relativ riskminskning på 30 % (p=0,022).

Frekvensen av osteoporosrelaterade icke-kotfrakturer var likartad i grupperna bazedoxifen 20 mg (5,68 %), raloxifen 60 mg (5,87 %) och placebo (6,26 %). I en senare analys bestämdes fraktursannolikheten för en period på 10 år som index på frakturrisken vid baseline. Den genomsnittliga sannolikheten för frakturer under en 10-års period för större osteoporotisk fraktur i hela studiepopulationen var 11 %. Hos patienter behandlade med bazedoxifen var frakturfrekvensen relaterad till fraktursannolikheten vid baseline: ju högre frakturrisken, desto större nytta av bazedoxifenbehandling. Hos patienter med en 10 års fraktursannolikhet på minst 16 % förknippades bazedoxifen med en signifikant minskning av risken för alla kliniska frakturer.

I en annan senare analys visades att den relativa risken för icke-kotfrakturer hos bazedoxifenbehandlade kvinnor minskade med ökad fraktursannolikhet. Hos kvinnor med en fraktursannolikhet på minst 20 % (n = 618), minskade risken för icke-kotfrakturer efter behandling med bazedoxifen med 55 % (95 % konfidensintervall: 18-76) i jämförelse med placebobehandlade patienter.

Ökningen i bentäthet (BMD) för ländrygg var signifikant vid användning av bazedoxifen 20 mg och raloxifen 60 mg vid 6 månader (1,02 % respektive 1,29 %) i jämförelse med placebo och upprätthölls i 3 år (1,32 % respektive 2,08 %). Effekten av bazedoxifen på BMD på andra mätpunkter i skelettet var likartad. Ökningen av BMD i förhållande till placebo förblev statistiskt signifikant på alla mätpunkter i skelettet under hela 5-årsperioden med bazedoxifenbehandling. Efter 7 års behandling med bazedoxifen var fortfarande ökningen av BMD jämfört med placebo statistiskt signifikant i lårbenshals, trokanter och totalt i höften. Ökningen från baseline av BMD i ländryggen var efter 7 år i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg inte statistiskt större än i placebogruppen.

Patienter utgick ur studien när man noterade uttalad benförlust eller när kotfrakturer inträffade. Sådana avbrott var statistiskt signifikant vanligare i placebogruppen (4,0 %) än i bazedoxifengruppen 20 mg (2,8 %) eller raloxifengruppen 60 mg (2,1 %).

Osteoporosprofylaxstudien

I profylaxstudien (1 583 kvinnor, medelålder 58 år, medelantal år sedan menopaus 11) jämfördes effekter på bentäthet (BMD) av bazedoxifen (10, 20 eller 40 mg dagligen), raloxifen (60 mg dagligen) och placebo. Alla kvinnor fick kalciumtillskott varje dag, de flesta fick 600 mg kalcium (t.ex. Caltrate™) varje dag, medan vissa fick upp till 1 200 mg om dagen. Denna studie omfattade kvinnor som hade en bentäthet (BMD) T-värde för ländrygg eller lårbenshals på inte mindre än -2,5. T-medianvärdet sträckte sig från -0,6 till -1,4 beroende på skelettpunkt.

Bentätheten (BMD) upprätthölls hos kvinnor behandlade med bazedoxifen 20 mg eller raloxifen 60 mg medan en signifikant minskning av BMD observerades hos patienter på placebo. Ökningen av bentäthet (BMD) för ländrygg med bazedoxifen 20 mg eller raloxifen 60 mg, i jämförelse med placebo, var signifikant vid 6 månader (1,14 % respektive 1,26 %) och upprätthölls i 2 år (1,41 % respektive 1,49 %). Effekten av bazedoxifen på bentäthet (BMD) vid andra punkter i skelettet var likartad.

Klinisk säkerhet

Utvärdering av benhistomorfometri och benomsättning

I osteoporosbehandlingsstudien med 7 492 postmenopausala kvinnor (medelålder = 66 år) togs 121 benbiopsier från höftbenskammen efter administrering av fluorokrommarkörer. Proven togs på kvinnor i grupperna behandlade med bazedoxifen, raloxifen och placebo (bazedoxifen 20 mg = 28, bazedoxifen 40 mg = 29, raloxifen 60 mg = 32, placebo = 32) efter cirka 2 eller 3 års behandling. Histologisk utvärdering av benbiopsier från alla behandlingsgrupper uppvisade bildning av normalt lamellben hos alla behandlade kvinnor. Inga tecken på osteomalaci, peritrabekulär eller mörkfibros, celltoxicitet eller filtben visades i något av benproven från någon av behandlingsgrupperna. Histomorfometrisk utvärdering visade normal mineralisering med förekomst av normal osteoidtjocklek, normal mineraliseringsfördröjningstid och mineraldeponeringshastighet.

I osteoporosbehandlingsstudien resulterade behandling med bazedoxifen 20 mg eller raloxifen 60 mg i en signifikant minskning av serummarkörer för benresorption (C-telopeptid) och benbildning (osteokalcin) jämfört med placebo, vilket tyder på en minskning av benomsättningen. En median minskning från baseline på över 25 % för C-telopeptid och osteokalcin observerades vid behandling med bazedoxifen. En likartad minskning av benomsättningen sågs i studien av osteoporosprofylax.

Effekter på lipidmetabolism och hjärtkärlsystemet

Efter 3 års behandling i osteoporosbehandlingsstudien visade bazedoxifen 20 mg och raloxifen 60 mg signifikanta minskningar av totalt kolesterol i serum och LDL-kolesterol samt en signifikant ökning av HDL-kolesterol jämfört med placebo. Medianförändringen i procent från baseline för totalt kolesterol, LDL- och HDL-kolesterol med bazedoxifen 20 mg var -3,75 %, -5,36 % respektive 5,10 %, värden som var likartade med raloxifen 60 mg. Effekten på triglycerider i grupperna bazedoxifen 20 mg och raloxifen 60 mg var likartad den för placebo. Denna lipidprofil upprätthölls under hela behandlingsperioden om 7 år. En likartad effekt på lipider erhöles i osteoporosprofylaxstudien. Den kliniska relevansen av dessa förändringar är inte fastställd.

I osteoporosprövningen på 7 492 patienter (genomsnittlig ålder = 66 år) hade de bazedoxifenbehandlade kvinnorna en ökad risk för VTE (djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos) (se avsnitt 4.8). Den högsta frekvensen av VTE per 1 000 uppföljda kvinnoår observerades under det första året: 4,64 i den grupp som fick bazedoxifen 20 mg och 1,73 i placebogruppen (relativ risk 2,69) Frekvensen per 1 000 kvinnoår efter 3 år var 2,86 i den grupp som fick bazedoxifen 20 mg och 1,76 i placebogruppen (relativ risk 1,63). Frekvensen per 1 000 kvinnoår efter 5 år var 2,34 i den grupp som fick bazedoxifen 20 mg och 1,56 i placebogruppen (relativ risk

1,50). Efter 7 år var frekvensen per 1 000 kvinnoår 2,06 i den grupp som fick bazedoxifen 20 mg och 1,36 i placebogruppern (relativ risk 1,51).

Cerebrovaskulära effekter

I den 3-åriga huvudstudien var frekvensen av ischemisk stroke per 1 000 kvinnoår likartad för gruppen som fick 20 mg bazedoxifen (1,98) och placebogruppern (2,2) och högre i gruppen som fick 40 mg bazedoxifen (2,72). Frekvensen av transient ischemisk attack (TIA) per 1 000 kvinnoår var likartad för gruppen som fick 20 mg bazedoxifen (1,1) och placebogruppern (0,88) och högre i gruppen som fick 40 mg bazedoxifen (1,59).

Efter 5 års behandling var frekvensen av ischemisk stroke per 1 000 kvinnoår likartad för gruppen som fick 20 mg bazedoxifen (1,87) och placebogruppern (2,02). Frekvensen av TIA per 1 000 kvinnoår var högre för gruppen som fick 20 mg bazedoxifen (0,94) än för placebogruppern (0,62).

Efter 7 års behandling var frekvensen av ischemisk stroke per 1 000 kvinnoår densamma för gruppen som fick 20 mg bazedoxifen (1,78) och placebogruppern (1,78). Frekvensen av TIA per 1 000 kvinnoår var högre för gruppen som fick bazedoxifen 20 mg (0,96) än för placebogruppern (0,55).

Effekter på uterus

I studien av osteoporosbehandling visade undersökningar med transvaginalt ultraljud (TVU) minimala förändringar av tjockleken på endometriet hos grupperna behandlade med placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoxifen 20 mg (-0,07 mm, n=129) och raloxifen 60 mg (0,16 mm, n=110) efter 2 år. Vid 3 år hade inga fall av endometriecancer inträffat och endast 1 fall (0,1 %) av endometriehyperplasi bland kvinnor behandlade med bazedoxifen 20 mg. I raloxifen gruppen noterades ett fall (0,1 %) av endometriecancer, ett fall (0,1 %) av sarkom och ett fall (0,1 %) av endometriehyperplasi. I placebogruppern förekom 3 fall (0,2 %) av endometriecancer och 1 fall (0,1 %) av endometriehyperplasi. Polyper i endometriet diagnostiserades hos 10 kvinnor behandlade med bazedoxifen 20 mg, 17 kvinnor behandlade med raloxifen 60 mg och 11 kvinnor behandlade med placebo till och med månad 36.

Efter 5 års behandling hade endometriets tjocklek inte förändrats i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg och var fortfarande likartad den i placebogruppern; det fanns inga fall av endometriecancer i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg jämfört med 6 fall i placebogruppern ($p < 0,05$).

Efter 7 års behandling hade endometriets tjocklek inte förändrats i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg och var fortfarande likartad den i placebogruppern; det fanns inga fall av endometriecancer i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg jämfört med 7 fall i placebogruppern ($p < 0,008$).

I studien av osteoporosprofylax visade TVU minimala förändringar från baseline av endometrietjocklek i gruppen behandlad med placebo (-0,24 mm, n=154), bazedoxifen 20 mg (-0,06 mm, n=158) och raloxifen 60 mg (0,01 mm, n=154) efter 2 år. Inga fall av hyperplasi eller endometriemalignitet identifierades hos kvinnor behandlade med bazedoxifen eller raloxifen.

Effekter på bröstvävnad

I osteoporosbehandlingsstudien var frekvensen av bröstvävnadsrelaterade biverkningar likartad i bazedoxifengruppen som i placebogruppern vid 3 år. Det fanns 5 fall av bröstcancer per 4 591 personår vid uppföljning i gruppen behandlad med bazedoxifen 20 mg (1,09 per 1 000), 7 fall av bröstcancer per 4 526 personår vid uppföljning i gruppen behandlad med raloxifen 60 mg (1,55 per 1 000) och 8 fall av bröstcancer per 4 604 personår vid uppföljning i placebogruppern (1,74 per 1 000). Efter 5 års behandling fanns det 9 fall av bröstcancer i den grupp som fick bazedoxifen 20 mg (1,40 per 1 000 kvinnoår) och 10 fall i placebogruppern (1,56 per 1 000 kvinnoår). Efter 7 års behandling fanns det 13 fall av bröstcancer i den grupp som fick bazedoxifen 20 mg (1,78 per 1 000 kvinnoår) och 11 fall i placebogruppern (1,50 per 1 000 kvinnoår).

I profylaxstudien var frekvensen för bröstvävnadsrelaterade biverkningar (ömhet, smärta, cancer, godartad neoplasm) likartad i grupperna på bazedoxifen 20 mg, raloxifen 60 mg och placebo.

I brösttätetsstudien, en delstudie i osteoporosbehandlingsstudien, utvärderades 444 postmenopausala kvinnor (genomsnittlig ålder=59 år) med osteoporos från alla 4 behandlingsgrupperna med avseende på mammografiska förändringar av brösttäteten vid 24 månader. Det genomsnittliga antalet mammografiska förändringar av brösttäteten hade minskat signifikant från studiestart (-1,45 procentenheter, $p < 0,05$) i gruppen som fick bazedoxifen 20 mg medan inga förändringar observerades i placebogruppen (-0,15 procentenheter).

Effekter på maligniteter i tyreoida och ovarier

I osteoporosbehandlingsstudien på 7 492 postmenopausala kvinnor (medelålder 66 år) förekom efter 7 års behandling 5 fall av tyreoidacancer hos 1 886 försökspersoner som behandlades med bazedoxifen 20 mg (0,69 per 1 000) och 1 fall hos 1 885 försökspersoner som behandlades med placebo (0,14 per 1 000). Inga fall av tyreoidacancer förekom hos gruppen som behandlades med 40 mg i upp till 5 år.

I osteoporosbehandlingsstudien på 7 492 postmenopausala kvinnor (medelålder 66 år) förekom efter 7 års behandling 5 fall av ovariecancer hos 1 886 försökspersoner som behandlades med bazedoxifen 20 mg (0,69 per 1 000) och inga fall av ovariecancer hos 1 885 försökspersoner som behandlades med placebo. Ett fall av ovariecancer förekom i gruppen som behandlades med 40 mg i upp till 5 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Medelvärden för farmakokinetiska parametrar för bazedoxifen efter multipeldoser till friska postmenopausala rörliga kvinnor som var naturligt postmenopausala eller som hade genomgått bilateral ooforektomi visas översiktligt i tabell 2.

Tabell 2. Medelvärde \pm SD farmakokinetiska parametrar för bazedoxifen (n=23)

	C_{\max} (ng/ml)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng•h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
<i>Multipeldos</i>					
20 mg/dygn	6,2 \pm 2,2	1,7 \pm 1,8	28 \pm 11	82 \pm 37	4,1 \pm 1,7

Absorption

Bazedoxifen absorberas snabbt med t_{\max} på cirka 2 timmar och uppvisar en linjär ökning av plasmakoncentrationen för engångsdoser från 0,5 mg upp till 120 mg och dagliga multipeldoser från 1 mg till 80 mg. Bazedoxifens absoluta biotillgänglighet är cirka 6 %. När engångsdoser på 20 mg bazedoxifen administrerades vid fettrik måltid, ökade C_{\max} och AUC med 28 % respektive 22 %. I en ytterligare studie för att utvärdera effekten av en standardiserad måttligt fettrik måltids inverkan på farmakokinetiken hos bazedoxifen i steady-state, visades en ökning av C_{\max} och AUC på 42 % respektive 35 %, när 20 mg bazedoxifen administrerades med föda. Eftersom dessa förändringar inte betraktas som kliniskt relevanta, kan bazedoxifen administreras utan hänsyn till föda.

Distribution

Efter intravenös administrering av en dos bazedoxifen 3 mg är distributionsvolymen 14,7 \pm 3,9 l/kg. Bazedoxifen binds i hög grad (98 % - 99 %) till plasmaproteiner *in vitro*.

Metabolism

Metabolismen av bazedoxifen hos postmenopausala kvinnor har fastställts efter oral administrering av 20 mg radioaktivt märkt bazedoxifen. Bazedoxifen metaboliseras i stor utsträckning hos kvinnor. Glukuronidering är den viktigaste metabolismvägen. Ingen eller endast försumbar metabolism förmedlad av cytokrom P450 visas. Bazedoxifen-5-glukuronid är den huvudsakliga cirkulerande metaboliten. Koncentrationen av denna glukuronid är cirka 10 gånger högre än koncentrationen av oförändrad aktiv substans i plasma.

Eliminering

Bazedoxifen elimineras med en halveringstid på cirka 30 timmar. Steady-state-koncentrationer uppnås under den andra veckan vid administrering en gång dagligen. Uppenbar oral clearance av bazedoxifen är cirka 4 till 5 l/timme/kg. Den främsta utsöndringsvägen för radioaktivt märkt bazedoxifen är i feces och mindre än 1 % av dosen utsöndras i urinen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Absorption, metabolism och elimination av en 20 mg engångsdos bazedoxifen hos patienter med nedsatt leverfunktion [Child-Pugh klass A (n=6), B (n=6) och C (n=6)] jämfördes med personer med normal leverfunktion (n=18). I genomsnitt visade patienter med nedsatt leverfunktion en 4,3-faldig ökning av AUC jämfört med kontrollpersoner. Säkerhet och effekt har inte utvärderats ytterligare hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning i denna patientgrupp rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsade kliniska uppgifter (n=5) om patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). En 20 mg engångsdos bazedoxifen administrerades till dessa patienter. Försumbara mängder bazedoxifen utsöndrades i urinen. Nedsatt njurfunktion hade ingen eller endast försumbar inverkan på farmakokinetiken hos bazedoxifen och det krävs ingen dosjustering.

Äldre patienter

Farmakokinetiken efter en 20 mg engångsdos bazedoxifen utvärderades i en studie med 26 friska postmenopausala kvinnor. I jämförelse med kvinnor i åldersgruppen 51-64 år (n=8) visade kvinnor i åldersgruppen 65-74 år (n=8) en genomsnittlig ökning av AUC på 1,5 gånger och kvinnor > 75 år (n=8) visade en genomsnittlig ökning av AUC på 2,3 gånger. Den mest sannolika orsaken till ökningen var åldersrelaterade förändringar av leverfunktionen. Det krävs ingen åldersrelaterad justering av dosen.

Pediatrik population

Farmakokinetiken hos bazedoxifen har inte studerats i pediatrik population.

Etnisk grupp

Inga farmakokinetiska skillnader mellan etniska grupper har observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier på kanin uppvisade abortering och ökad frekvens av hjärtavvikelser (ventrikelseptumdefekt) och skelettavvikelser (fördröjd benbildning, missbildade eller förskjutna ben, huvudsakligen i ryggrad och skalle) hos fostren vid moderstoxiska doser på $\geq 0,5$ mg/kg/dygn (1,5 gånger human exponering). Behandling av råttor med moderstoxiska doser på ≥ 1 mg/kg/dygn ($\geq 0,3$ gånger human exponering) resulterade i färre antal levande foster och/eller minskning av fostrens kroppsvikt. Inga avvikelser observerades i fostrens utveckling.

Dagliga doser på 0,3 till 30 mg/kg (0,03 till 8 gånger human exponering) administrerades till honråttor före och efter parning med obehandlad hanråttor. Estruscykler och fertilitet påverkades ogynnsamt i alla höngrupper som fick bazedoxifen.

Effekten av behandling med bazedoxifen på ben, uterus och mjölkörtel utvärderades hos ooforektomerad råttor (0,15 till 1,5 mg/kg/dygn) och icke-human primat [*Cynomolgus macaca*] (0,2 till 25,0 mg/kg/dygn). Hos råttor behandlad med bazedoxifen i cirka ett år förebyggdes delvis effekterna

av ooforektomi på flera skelettparametrar (benmineralinnehåll, benmineraltäthet och arkitektur). Dessutom minskade uterin våtvikt i jämförelse med den hos obehandlade djur och histologisk utvärdering visade ringa till ingen skillnad mot kontrollgrupp. Hos apa ledde behandling med bazedoxifen i 18 månader till partiellt bevarande av kortikal och porös benmassa fastställd med bentäthets(BMD)-mätning. Det partiella bevarandet av benmassa uppnåddes genom reducering av de ooforektomiframkallade ökningarna i benomsättning, utvärderade med biokemiska markörer av benomsättning och histomorfometriska index uppmätta i poröst och kortikalt ben. Det är viktigt att tillägga att administrering av bazedoxifen inte hade någon ogynnsam effekt på benkvalitet hos någon av de två djurslagen. I likhet med resultaten vid studien av gnagare, ledde behandling med bazedoxifen hos icke-human primat till atrofi i uterus och mjölkörtel utan någon annan histologisk differentiering mot obehandlade djur.

Studier med upprepad dos till gnagare och cynomolgusapa med normal cykel visade markant stimulering av ovariefollikeltillväxt utan ovulation vilket ledde till partiellt hemorragiska ovariecystor och betydligt förhöjda östradiolnivåer. Denna farmakologiska effekt av bazedoxifen kan också förväntas hos premenopausala kvinnor men betraktas som kliniskt irrelevant hos postmenopausala kvinnor.

Vid 6 månaders karcinogenicitetsstudie hos transgena möss visades en ökad frekvens av godartade granulosa celltumörer i ovarier hos honmöss som gavs 150 eller 500 mg/kg/dygn. Systemisk exponering (AUC) av bazedoxifen i dessa grupper var 35 respektive 69 gånger större än hos postmenopausala kvinnor som fått 20 mg/dygn i 14 dagar.

En ökad frekvens av benigna granulosa celltumörer i ovarier observerades hos honråttor vid dietkoncentrationer på 0,03 och 0,1 % i en 2 års karcinogenicitetsstudie på råttor. Systemisk exponering (AUC) för bazedoxifen i dessa grupper var 2,6 respektive 6,6 gånger den som observerades hos postmenopausala kvinnor behandlade med 20 mg/dygn i 14 dagar.

Förekomsten av benigna granulosa celltumörer i ovarium hos honmus och honråttor som har fått bazedoxifen är en klasseffekt av SERM-läkemedel, relaterad till dess farmakologi hos gnagare som behandlas under sitt fertila liv när deras ovarier är verksamma och mottagliga för hormonell stimulering.

Bazedoxifen befanns inte vara genotoxiskt eller mutagent i en serie tester som omfattade *in vitro* test av bakteriell omvänd mutation, *in vitro* test av direkt mutation av däggdjursceller vid tymidinkinas-plats (TK±) i L5178 lymfoceller hos mus, *in vitro* test av kromosomavvikelse i ovarieceller hos kinesisk hamster (CHO) och *in vivo* test av mikronukleus från mus.

Bazedoxifen orsakade kortikomedullär nefrokalcinos och ökade spontan kronisk progressiv nefropati (CPN) i hanråttor. Urin-test indikerade patologiska förändringar. Vid långtidsstudier observerades njurtumörer (adenom och karcinom) vid samtliga testade doser, förmodligen som en konsekvens av den kroniska njurskadan. I en 2-års karcinogenicitetsstudie på råttor gavs bazedoxifen oralt i födan i doserna 0, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % eller 0, 1 %, vilket resulterade i exponeringar, baserade på yta (mg/m²), på cirka 0,6 till 23 gånger respektive 0,9 till 31 gånger den kliniska dosen på 20 mg, bland hanråttor respektive honråttor. Eftersom kronisk progressiv nefropati och kortikomedullär nefrokalcinos med största sannolikhet är rått-specifika nefropatier, är dessa fynd förmodligen inte relevanta för människor.

I en 18 månaders effektstudie på ben bland äldre ooforektomerade cynomogusapor, gavs bazedoxifen oralt till apor i doserna 0, 0,2, 0,5, 1,5 och 25 mg/kg/dygn, vilket resulterade i exponeringar, baserade på yta (mg/m²), på cirka 0,2 till 24 gånger den kliniska dosen på 20 mg. I denna studie observerades njurcellskarcinom. Dessa tumörer betraktas som spontana njurcellskarcinom och det är känt att de förekommer hos icke-humana primater och det är osannolikt att de är relevanta för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Natriumstärkelseglykolat
Natriumlaurilsulfat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Ascorbinsyra

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aclar-blistarförpackningar om 7, 28, 30, 84 och 90 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/511/001

EU/1/09/511/002

EU/1/09/511/003

EU/1/09/511/004

EU/1/09/511/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 april 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 17 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

CONBRIZA 20 mg filmdragerade tabletter
bazedoxifen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CONBRIZA

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CONBRIZA 20 mg filmdragerade tabletter

bazedoxifen

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

CONBRIZA 20 mg filmdragerade tabletter bazedoxifen

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CONBRIZA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CONBRIZA
3. Hur du tar CONBRIZA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CONBRIZA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CONBRIZA är och vad det används för

CONBRIZA innehåller den aktiva substansen bazedoxifen och är ett läkemedel som tillhör en grupp icke-hormonella läkemedel som kallas selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM). Läkemedlet används för behandling av osteoporos hos kvinnor som har nått menopaus och som därför har ökad risk för frakturer. Läkemedlet verkar genom att bromsa eller stoppa förtunningen av ben hos dessa kvinnor. Detta läkemedel ska inte användas för behandling av osteoporos hos män.

2. Vad du behöver veta innan du tar CONBRIZA

Ta inte CONBRIZA

- om du är allergisk (överkänslig) mot bazedoxifen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har eller har haft en blodpropp (till exempel i ett blodkärl i benen, lungorna eller ögonen).
- om du är gravid eller kan bli gravid. Detta läkemedel kan skada fostret om läkemedlet tas under graviditet.
- om du har oförklarlig blödning från slidan. Detta måste undersökas av läkare.
- om du har cancer i livmodern.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar CONBRIZA

- eftersom läkemedlet kan öka risken för att du får en blodpropp. Blodproppar uppstår mycket sällan men kan orsaka allvarliga hälsoproblem, invaliditet eller dödsfall. Tala med din läkare för att fastställa om du har ökad risk för blodpropp.
- om du har svårt för att röra dig under en längre period till exempel om du sitter i rullstol, måste sitta ned för det mesta eller ligga till sängs medan du återhämtar dig efter en operation eller

sjukdom. Om du är på långresa ska du stiga upp och röra på dig eller röra på benen och fötterna regelbundet. Om du sitter stilla i samma ställning under en längre tid kan nämligen blodcirkulationen påverkas och risken för blodpropp blir större. Om du måste hålla dig stilla under en längre tid, till exempel för att du snart ska opereras, är det viktigt att du talar med din läkare om hur du kan minska risken för blodpropp.

- om du ännu inte har nått menopaus. CONBRIZA har endast studerats hos kvinnor som har nått menopaus, och kan därför inte rekommenderas till andra.
- om du tidigare har haft förhöjd nivå triglycerider (en typ av fett som finns i blodet).
- om du har problem med levern eller svåra problem med njurarna.
- om du blöder från slidan medan du tar CONBRIZA ska du tala med din läkare.
- om du har bröstcancer eftersom det inte finns tillräcklig erfarenhet av användning av detta läkemedel bland kvinnor med denna sjukdom.

På grund av bland annat tillstånden som beskrivs ovan är detta läkemedel kanske inte lämpligt för dig. Om du har något av de beskrivna problemen, tala med din läkare innan du börjar ta läkemedlet.

Andra läkemedel och CONBRIZA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Graviditet och amning

CONBRIZA är avsett för användning endast bland kvinnor som nått menopaus. Läkemedlet får inte tas av kvinnor som är gravida eller som fortfarande kan bli gravida. Ta inte detta läkemedel ifall du ammar, eftersom det är oklart om läkemedlet kan gå över i modersmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig sömning när du har tagit detta läkemedel ska du inte köra bil eller använda maskiner.

Du kan få vissa synproblem, till exempel dimsyn, när du tar detta läkemedel. Om detta händer ska du undvika att framföra fordon eller använda maskiner tills läkaren meddelar dig att det är säkert.

CONBRIZA innehåller laktos och natrium

Detta läkemedel innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar CONBRIZA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Du ska fortsätta att ta detta läkemedel så länge läkaren säger att du ska. Du måste ta detta läkemedel varje dag för att behandlingen ska verka.

- Rekommenderad dos är en tablett (via munnen) dagligen. Mer än en tablett om dagen ger inte ökad effekt och det kan vara förenat med ökad risk.
- Du kan ta tabletten när som helst på dygnet med eller utan föda.
- Detta läkemedel ska tas tillsammans med tillräcklig mängd kalcium och vitamin D. Tala med din läkare för att få reda på om ditt intag av kalcium och vitamin D redan är tillräckligt eller om du behöver tillskott av kalcium och/eller vitamin D. Du kan ta tillskotten på samma gång som läkemedlet.

Om du har tagit för stor mängd av CONBRIZA

Tala med din läkare eller apotekspersonal om du oavsiktligt tagit för stor mängd av CONBRIZA.

Om du har glömt att ta CONBRIZA

Om du glömmet att ta en tablett vid vanlig tid, ta den så snart du kommer ihåg det. Om det nästan är dags för nästa dos av detta läkemedel, hoppa över dosen du missade och ta nästa dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta CONBRIZA

Om du bestämmer dig för att sluta ta detta läkemedel före den ordinerade behandlingstidens slut ska du första tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, eller om upphörande av användningen av detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar – Sluta ta CONBRIZA och sök läkare omedelbart

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Om du får tecken på blodpropp i benen eller lungorna, till exempel smärtsam svullnad eller rodnad på benen, plötslig bröstsmärta eller svårt att andas.
- Om du har tecken på blodpropp i ögat (retinal ven), till exempel ensidig synrubbing, nedsatt syn, dimsyn eller synförlust på ett öga.
- Om du får något av de problem som räknas upp i avsnittet ”**Ta inte CONBRIZA**”

Ingen känd frekvens (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Om du upplever andra biverkningar som påverkar ögat och/eller synen (ser gnistor eller ljusblixtar, får avsmalnande synfält och svullnad av öga eller ögonlock).

Övriga biverkningar

En del patienter har fått följande biverkningar när de tagit CONBRIZA:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Muskelkramper (inklusive benkramper)
- Värmevallningar
- Svullnad av händer, fötter och ben (perifert ödem)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Allergisk reaktion (inklusive överkänslighet och urtikaria)
- Utslag, klåda
- Muntorrhet
- Ökad mängd triglycerider i blodet (fett som finns i blodet)

- Förhöjt antal leverenzymmer
- Sömnighet

Ingen känd frekvens (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Hjärtklappning
- Torra ögon, ögonsmärta, minskad synskärpa, nedsatt syn, blefarospasm (onormala oavsiktliga blinkningar eller ögonlocksspasmer).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CONBRIZA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bazedoxifen. En filmdragerad tablett innehåller bazedoxifenacetat motsvarande 20 mg bazedoxifen.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse (majs), natriumstärkelseglykolat, natriumlaurilsulfat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, askorbinsyra, hypromellos, titandioxid (E171) och makrogol 400 (se avsnitt 2 "CONBRIZA innehåller laktos och natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CONBRIZA levereras som vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter märkta "WY20". Tabletten är ungefär 1,5 cm lång. De är förpackade i blister av PVC/Aclar och tillhandahålls i förpackningar om 7, 28, 30, 84 och 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.