

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CONBRIZA 20 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 142,8 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, con forma de cápsula, blanco o blanquecino, grabado por una cara con “WY20”. El comprimido tiene aproximadamente 1,5 cm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CONBRIZA está indicado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas. Ha demostrado una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales; no se ha establecido su eficacia en las fracturas de cadera.

Cuando se valore de forma individualizada el uso de CONBRIZA u otras terapias, incluyendo estrógenos, para una mujer postmenopáusica, deben tenerse en consideración los síntomas menopáusicos, los efectos sobre los tejidos uterino y mamario y los beneficios y riesgos cardiovasculares (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de CONBRIZA es de un comprimido una vez al día, en cualquier momento, con o sin comida (ver sección 5.2).

No se recomiendan dosis mayores de 20 mg debido a que no se ha demostrado un aumento de la eficacia y las dosis más altas pueden estar asociadas a un riesgo adicional (ver sección 5.1).

Debe añadirse a la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D si su ingesta diaria no fuera adecuada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Bazedoxifeno no se ha evaluado suficientemente en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que debe tenerse precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bazedoxifeno en pacientes con insuficiencia hepática; no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis por razones de edad (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para bazedoxifeno en la población pediátrica.

Forma de administración

Vía oral

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos, tales como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis venosa de la retina.

CONBRIZA está únicamente indicado para su uso en mujeres postmenopáusicas. Las mujeres potencialmente fértiles no deben tomar bazedoxifeno (ver secciones 4.6 y 5.3).

Sangrado uterino inexplicado.

Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio; la seguridad en este grupo de pacientes no se ha estudiado adecuadamente.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de CONBRIZA en mujeres con riesgo incrementado de accidentes tromboembólicos venosos. CONBRIZA se asocia con un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). En ensayos clínicos, la tasa más alta de TEV se observó durante el primer año de tratamiento, con un riesgo relativo de 2,69, comparado con placebo. Después de 3 años el riesgo relativo fue 1,63, y después de un periodo de estudio de 5 años el riesgo relativo fue 1,50; después de 7 años el riesgo relativo fue de 1,51 (ver secciones 4.8 y 5.1). Los factores de riesgo asociados con casos de TEV en los ensayos clínicos fueron: edad avanzada, obesidad, inmovilización, cirugía, traumatismo mayor y tumor maligno. CONBRIZA debe suspenderse antes de y durante una inmovilización prolongada (por ejemplo, recuperación postquirúrgica, reposo prolongado en cama), debiendo reanudarse su administración solamente después de que la paciente recupere completamente la movilidad. Además, durante viajes prolongados, debe aconsejarse a las mujeres en tratamiento con CONBRIZA que se cambien de posición de vez en cuando.

Bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres pre-menopáusicas. No se ha establecido su seguridad en mujeres pre-menopáusicas, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

No hay evidencia de proliferación endometrial. Cualquier sangrado uterino durante el tratamiento con CONBRIZA es inesperado, y debe ser investigado en profundidad.

Bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres con niveles de triglicéridos >300 mg/dl (>3,4 mmol/litro). Puede elevar los niveles séricos de triglicéridos, por tanto, debe tenerse precaución en pacientes con hipertrigliceridemia conocida (ver sección 5.1).

No se ha estudiado la seguridad de CONBRIZA en pacientes con cáncer de mama. No se dispone de datos acerca del uso concomitante con agentes utilizados en el tratamiento del cáncer de mama en fase inicial o avanzada. Por tanto, bazedoxifeno no se recomienda para el tratamiento o prevención del cáncer de mama.

Bazedoxifeno no se ha evaluado suficientemente en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que deberá tenerse precaución en esta población.

Los pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de 4,3 veces del área bajo la curva (AUC) [de media] en comparación con los controles. No se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes con efecto conocido

CONBRIZA contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio de 30 días de duración, el bazedoxifeno aumentó las concentraciones de las globulinas de unión a hormonas, tales como la globulina de unión a corticosteroides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y la globulina de unión a tiroxina (TBG).

Bazedoxifeno se metaboliza en el tracto intestinal y en el hígado por las enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasas (UGT) (ver sección 5.2). El metabolismo de bazedoxifeno puede incrementarse por el uso concomitante de sustancias inductoras de las UGTs, tales como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, y fenitoína, potencialmente dando lugar a un descenso en las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno.

Bazedoxifeno se metaboliza poco o nada mediante el citocromo P450 (CYP). Bazedoxifeno no induce ni inhibe las actividades de las principales isoenzimas del CYP. Los datos *in vitro* sugieren que es poco probable que bazedoxifeno interactúe con otros medicamentos administrados concomitantemente a través de un metabolismo mediado por el sistema del CYP.

No hubo interacciones farmacocinéticas significativas entre bazedoxifeno y los siguientes medicamentos: ibuprofeno, atorvastatina, azitromicina o un antiácido con aluminio e hidróxido de magnesio. Teniendo en cuenta las características *in vitro* de la unión a proteínas plasmáticas de bazedoxifeno, es poco probable que se produzcan interacciones con warfarina, digoxina y diazepam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

CONBRIZA solamente deberá utilizarse en mujeres postmenopáusicas. Está contraindicado en mujeres potencialmente fértiles (ver sección 4.3). No hay datos sobre el uso de bazedoxifeno en mujeres embarazadas. Los estudios en conejos han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Lactancia

Se desconoce si bazedoxifeno se excreta en la leche materna. CONBRIZA está únicamente indicado para su uso en mujeres postmenopáusicas (ver sección 4.3) y no debe ser utilizado durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

En estudios en ratas se han observado efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CONBRIZA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

En ensayos clínicos, la somnolencia fue notificada como una reacción adversa, y se debe advertir a los pacientes sobre el potencial efecto en la conducción y uso de máquinas.

Los pacientes pueden experimentar síntomas visuales, tales como alteraciones de agudeza visual o visión borrosa. Si se presentan estos síntomas, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas que requieran una percepción visual precisa hasta que los síntomas hayan desaparecido, o hasta que hayan recibido consejo médico de que es seguro hacerlo.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de CONBRIZA se ha evaluado en dos ensayos de fase 3, multicéntricos, doble ciegos, aleatorizados y controlados con placebo y con principio activo: 7.492 mujeres postmenopáusicas evaluables en un ensayo de tratamiento de la osteoporosis de 3 años de duración (1.886 mujeres recibieron bazedoxifeno 20 mg; 1.872 mujeres recibieron bazedoxifeno 40 mg; 1.849 mujeres recibieron raloxifeno; 1.885 mujeres recibieron placebo) y 1.583 mujeres postmenopáusicas evaluables en un ensayo de prevención de la osteoporosis de 2 años de duración (321 mujeres recibieron bazedoxifeno 10 mg; 322 mujeres recibieron bazedoxifeno 20 mg; 319 mujeres recibieron bazedoxifeno 40 mg; 311 recibieron raloxifeno; 310 mujeres recibieron placebo).

La mayoría de las reacciones adversas producidas durante los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada y no precisaron la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la medicación en los ensayos aleatorizados doble ciego fueron sofocos y espasmos musculares (incluyendo calambres en las piernas).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se presentan en la siguiente tabla son los obtenidos de ensayos clínicos y de las notificaciones espontáneas post-comercialización.:

Las reacciones adversas se categorizan de acuerdo a las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia		
Trastornos oculares			Trombosis de vena retiniana*	Trastornos de la visión/eventos oculares [#]
Trastornos cardíacos				Palpitaciones
Trastornos vasculares	Sofocos		Trombosis venosa profunda*, tromboflebitis superficial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolismo pulmonar*	
Trastornos gastrointestinales		Sequedad de boca		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria, erupción, prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares (incluyendo calambres en las piernas)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico			
Exploraciones complementarias		Elevación de triglicéridos en sangre; elevación de alanina aminotransferasa; elevación de aspartato aminotransferasa		

Descripción de las reacciones adversas resaltadas

*En el ensayo de tratamiento de osteoporosis en 7.492 sujetos evaluables (edad media=66 años), las mujeres tratadas con bazedoxifeno mostraron un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso

(trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis venosa de la retina). La tasa por 1.000 mujeres-año a lo largo del periodo de estudio de 3 años fue de 2,86 en el grupo de bazedoxifeno 20 mg y 1,76 en el grupo de placebo, y a lo largo del periodo de estudio de 5 años fue de 2,34 en el grupo de bazedoxifeno 20 mg y 1,56 en el grupo placebo. La tasa por cada 1.000 mujeres-año a lo largo del periodo de estudio de 7 años fue de 2,06 en el grupo de bazedoxifeno 20 mg y 1,36 en el grupo de placebo. La tasa de TEV fue mayor en el primer año, con un riesgo relativo de 2,69. Después de 3 años el riesgo relativo fue 1,63, y tras un periodo de estudio de 5 años el riesgo relativo fue 1,50. Después del periodo de estudio de 7 años el riesgo relativo fue de 1,51 (ver sección 5.1). También podrían producirse accidentes tromboembólicos venosos de otro tipo.

#Se han notificado en el periodo de post-comercialización casos de eventos oculares distintos a trombosis venosa de la retina. Estas notificaciones incluyen agudeza visual disminuida, visión borrosa, fotoropias, defecto del campo visual, alteración visual, ojo seco, edema palpebral, blefaroespasmos, dolor en los ojos e hinchazón de los ojos. La naturaleza fundamental de estos eventos es desconocida. Si se producen síntomas oculares, se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis no existe un antídoto específico, por lo que el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, modulador selectivo del receptor de estrógenos, código ATC: G03XC02.

Mecanismo de acción

Bazedoxifeno pertenece a una familia de compuestos conocidos como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). Bazedoxifeno actúa tanto como agonista y/o antagonista del receptor estrogénico, dependiendo del tipo de célula y de tejido y de los genes diana. Bazedoxifeno disminuye la resorción ósea y reduce los marcadores bioquímicos del recambio óseo al rango premenopáusico. Estos efectos sobre la remodelación ósea llevan a un aumento de la densidad mineral ósea (DMO), que, a su vez, contribuye a una reducción del riesgo de fractura. Bazedoxifeno funciona fundamentalmente como un antagonista del receptor de estrógenos en los tejidos uterino y mamario.

Eficacia clínica

La eficacia de bazedoxifeno se estableció en dos ensayos de fase 3, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y con principio activo: un ensayo de tratamiento de la osteoporosis durante 3 años y un ensayo de prevención de la osteoporosis durante 2 años.

Estudio de tratamiento de osteoporosis

En el estudio de tratamiento de osteoporosis, 7.492 mujeres postmenopáusicas (edad media, 66 años; rango de 50 a 85 años – tiempo medio de 19,5 años desde la menopausia) recibieron bazedoxifeno (20 ó 40 mg al día), raloxifeno (60 mg al día) o placebo, para evaluar la incidencia de nuevas fracturas

vertebrales durante 3 años (estudio principal de 3 años). El estudio principal de 3 años fue ampliado en dos ocasiones, con 2 extensiones doble ciego controladas con placebo de 2 años de duración cada una, resultando una duración total del tratamiento de hasta 7 años (estudio de 7 años). Un total de 3.146 sujetos continuaron en la primera extensión de 2 años (bazedoxifeno 20 mg: n=1.047, bazedoxifeno 40/20 mg: n=1.041, placebo: n=1.058). La dosis de 40 mg de bazedoxifeno fue reducida a 20 mg después de aproximadamente 4 años. El grupo de raloxifeno se interrumpió durante la primera extensión de 2 años. Un total de 1.732 sujetos continuaron con la segunda extensión de 2 años de extensión (bazedoxifeno 20 mg: n=560, bazedoxifeno 40/20 mg: n=582, y placebo: n=590). Todos los sujetos recibieron 1.200 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día.

Este estudio incluyó mayoritariamente sujetos caucásicos (87,3%) que presentaban o bien osteoporosis sin fractura vertebral en la visita basal (puntuación T de la DMO en columna lumbar [CL] o cuello femoral [CF] entre -2,5 y -4,0) u osteoporosis con al menos una fractura vertebral de grado leve en la visita basal. Las puntuaciones T medias de CL y CF en la visita basal fueron de -2,4 y -1,7, respectivamente.

Se observó una reducción significativa en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales tras 3 años de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg (42%), bazedoxifeno 40 mg (37%) y con raloxifeno 60 mg (42%) en comparación con placebo. La reducción en la incidencia de fracturas vertebrales fue similar entre los grupos de tratamiento con bazedoxifeno y con raloxifeno. El efecto del tratamiento fue también similar en los sujetos con y sin fracturas vertebrales prevalentes. (Tabla 1).

Tabla 1: Efecto del bazedoxifeno sobre el riesgo de fracturas vertebrales tras 3 años de tratamiento

	Número de sujetos		Reducción del riesgo absoluto	Reducción del riesgo relativo (IC al 95%)
	Bazedoxifeno 20 mg	Placebo		
Nº total de sujetos	n=1.724	n=1.741		
Nº (%) ^a de sujetos con nueva fractura vertebral	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^b (11%, 62%)
Sujetos sin fractura en la visita basal	n=757	n=760		
Nº (%) ^a de sujetos con ≥ 1 nueva fractura vertebral	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^c
Sujetos con ≥ 1 una fractura en la visita basal	n=967	n=981		
Nº (%) ^a de sujetos con ≥ 1 nueva fractura vertebral	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^d (6%, 68%)

^a tasas según Kaplan-Meier

^b valor de p = 0,015

^c valor de p=0,22

^d valor de p =0,035

Tras 5 años de tratamiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales continuó siendo menor en el grupo de 20 mg de bazedoxifeno (4,49 %) comparado con placebo (6,82%), con una reducción del riesgo relativo del 36% (p=0,014).

Tras 7 años de tratamiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales continuó siendo menor en el grupo de 20 mg de bazedoxifeno (7,64 %) comparado con el de placebo (9,90 %), con una reducción del riesgo relativo del 30% (p=0,022).

La incidencia de fracturas no vertebrales relacionadas con osteoporosis fue similar entre los grupos de bazedoxifeno 20 mg (5,68%), raloxifeno 60 mg (5,87%) y placebo (6,26%). En un análisis *post-hoc* se determinó la probabilidad de fractura a 10 años como un índice del riesgo de fractura en la visita basal. La probabilidad media de fractura a 10 años de una fractura mayor osteoporótica para la población total del estudio fue del 11%. En sujetos tratados con bazedoxifeno, la incidencia de fracturas estuvo relacionada con el riesgo de fractura en la visita basal: a mayor riesgo de fractura, mayor beneficio con el tratamiento con bazedoxifeno. En sujetos con una probabilidad de fractura a 10 años del 16% o superior, bazedoxifeno se asoció con una disminución significativa en el riesgo de todas las fracturas clínicas.

En un análisis *post-hoc*, el riesgo relativo de fracturas no vertebrales en sujetos tratados con bazedoxifeno disminuyó con el aumento de la probabilidad de fractura. En sujetos con una probabilidad de fractura del 20% o superior (n = 618), el riesgo de fracturas no vertebrales en sujetos tratados con bazedoxifeno disminuyó en el 55% (IC al 95%: 18-76) en comparación con los sujetos tratados con placebo.

El aumento de la DMO en CL con bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg fue significativo en comparación con el placebo a los 6 meses (1,02 % y 1,29%, respectivamente) y se mantuvo a lo largo de los 3 años (1,32% y 2,08%, respectivamente). El efecto de bazedoxifeno sobre la DMO en otras áreas del esqueleto fue similar. El incremento de DMO en relación a placebo se mantuvo estadísticamente significativo para todas las localizaciones del esqueleto a lo largo de los 5 años de tratamiento con bazedoxifeno. Después de 7 años de tratamiento con bazedoxifeno el incremento de DMO en relación a placebo se mantuvo estadísticamente significativo en el cuello femoral, trocánter femoral y en la cadera total. El incremento respecto al valor basal en la DMO de columna lumbar a los 7 años en el grupo de bazedoxifeno 20 mg no fue estadísticamente superior que el observado en el grupo placebo.

El estudio exigía la retirada de un sujeto en caso de pérdida ósea excesiva o de una nueva fractura vertebral. Estas retiradas fueron estadísticamente significativas de manera más frecuente en el grupo placebo (4,0%) que en los grupos de bazedoxifeno 20 mg (2,8%) o raloxifeno 60 mg (2,1%).

Estudio de prevención de osteoporosis

El estudio de prevención (1.583 sujetos; edad media, 58 años; plazo medio desde la menopausia, 11 años) comparó los efectos sobre la DMO de bazedoxifeno (10, 20 ó 40 mg al día), raloxifeno (60 mg al día) y placebo. Todos los sujetos recibieron suplementos diarios de calcio; la mayor parte de ellos recibieron 600 mg de calcio (Caltrate®) al día, mientras que algunos recibieron hasta 1.200 mg al día. El estudio se efectuó en sujetos con una puntuación T de la DMO en CL o en CF no inferior a -2,5. La media de la puntuación T oscilaba de -0,6 a -1,4, dependiendo de la zona esquelética.

La DMO se preservó en los sujetos tratados con bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg, mientras que disminuyó significativamente en las pacientes que recibieron placebo. El aumento en la DMO de CL con bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg, en comparación con placebo, fue significativo a los 6 meses (1,14% y 1,26%, respectivamente) y se mantuvo a lo largo de los 2 años (1,41% y 1,49%, respectivamente). El efecto del bazedoxifeno sobre la DMO de otras zonas esqueléticas fue similar.

Seguridad clínica

Evaluación de la histomorfometría ósea y del recambio óseo

En el estudio del tratamiento de osteoporosis en 7.492 mujeres postmenopáusicas (edad media = 66 años) se practicaron 121 biopsias óseas de cresta ilíaca tras la administración de un marcador de fluorocromo en sujetos de los grupos de bazedoxifeno, raloxifeno y placebo (bazedoxifeno 20 mg=28, bazedoxifeno 40 mg=29, raloxifeno 60 mg=32, placebo=32) tras aproximadamente 2 ó 3 años de tratamiento. El examen histológico de las biopsias óseas de todos los grupos de tratamiento reveló la formación de hueso laminar normal en todos los sujetos tratados. No se observaron signos de osteomalacia, fibrosis peritrabecular o medular, toxicidad celular o hueso

fibroso en ninguna de las biopsias óseas de ninguno de los grupos de tratamiento. El estudio histomorfométrico reveló una mineralización normal, evidenciada por la presencia de un grosor del osteoide normal, un tiempo de demora de la mineralización normal y una tasa de aposición mineral también normal.

En el estudio de tratamiento de osteoporosis, la administración de bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg produjo una reducción significativa de los marcadores séricos de la resorción ósea (telopéptido C) y de la formación ósea (osteocalcina), en comparación con placebo, indicativa de una reducción del recambio óseo. Con el tratamiento con bazedoxifeno se observaron unas reducciones medias del telopéptido C y de la osteocalcina por encima del 25% respecto al valor basal. En el estudio de prevención de la osteoporosis se han observado unas reducciones similares de la tasa de recambio óseo.

Efectos sobre el metabolismo lipídico y el sistema cardiovascular

En el estudio de tratamiento de osteoporosis después de 3 años de tratamiento, los grupos de bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg mostraron unas reducciones significativas de los valores séricos de colesterol total y colesterol-lipoproteína de baja densidad (LDL), y un aumento significativo del colesterol-lipoproteína de alta densidad (HDL) en comparación con placebo. El porcentaje medio del cambio frente al basal en los valores de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL con bazedoxifeno 20 mg fueron del -3,75%, -5,36% y 5,10%, respectivamente, y similares a las observadas con raloxifeno 60 mg. El efecto sobre los triglicéridos en los grupos de bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg fue similar al del placebo. Este perfil lipídico se mantuvo a lo largo del periodo de 7 años de tratamiento. El efecto del tratamiento sobre los lípidos fue similar en el estudio de prevención de la osteoporosis. No se ha establecido la relevancia clínica de estos cambios.

En el estudio de tratamiento de osteoporosis en 7.492 sujetos (edad media=66 años), las mujeres en tratamiento con bazedoxifeno presentaron un riesgo aumentado de TVE (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, y trombosis venosa de la retina) (ver sección 4.8). La mayor tasa de TVE por 1.000 mujeres-año de seguimiento fue observada durante el primer año: 4,64 en el grupo de 20 mg de bazedoxifeno y 1,73 en el grupo placebo (riesgo relativo 2,69). La tasa por 1.000 mujeres-año a los 3 años fue de 2,86 en el grupo de 20 mg de bazedoxifeno y 1,76 en el grupo placebo (riesgo relativo 1,63). La tasa por 1.000 mujeres-año a 5 años fue 2,34 en el grupo de 20 mg de bazedoxifeno y 1,56 en el grupo placebo (riesgo relativo 1,50). Después de 7 años, la tasa por 1.000 mujeres-año fue de 2,06 en el grupo de bazedoxifeno 20 mg y de 1,36 en el grupo placebo (riesgo relativo 1,51).

Efectos cerebrovasculares

En el estudio principal de 3 años la tasa por 1.000 mujeres-año para ictus isquémico fue similar entre el grupo de 20 mg de bazedoxifeno (1,98) y el grupo placebo (2,2), y mayor en el grupo de 40 mg de bazedoxifeno (2,72). La tasa por 1.000 mujeres-año para accidentes isquémicos transitorios (AIT) fue similar entre el grupo de 20 mg de bazedoxifeno (1,1) y el grupo placebo (0,88), y mayor en el grupo de 40 mg de bazedoxifeno (1,59).

Después de 5 años de tratamiento la tasa por 1.000 mujeres-año para ictus isquémicos fue similar en el grupo de 20 mg de bazedoxifeno (1,87) y el grupo placebo (2,02). La tasa por 1.000 mujeres-año para IAT fue mayor en el grupo de 20 mg de bazedoxifeno (0,94) comparado con placebo (0,62).

Después de 7 años de tratamiento, la tasa por 1.000 mujeres-años para ictus isquémicos fue la misma para los grupos de bazedoxifeno 20 mg (1,78) y placebo (1,78). La tasa por 1.000 mujeres-año para TIA fue mayor para el grupo de bazedoxifeno 20 mg (0,96) comparado con placebo (0,55).

Efectos sobre el útero

En el estudio de tratamiento de osteoporosis, la ultrasonografía transvaginal (UTV) mostró unos cambios mínimos en el espesor del endometrio en los grupos tratados con placebo (-0,08 mm, n=131), bazedoxifeno 20 mg (-0,07 mm, n=129) y raloxifeno 60 mg (0,16 mm, n=110) a los 2 años. A los 3 años no se había observado ningún caso de cáncer de endometrio y se había observado 1 caso (0,1%) de hiperplasia de endometrio en los sujetos tratados con bazedoxifeno 20 mg. En los sujetos tratados con raloxifeno 60 mg hubo 1 caso (0,1%) de cáncer de endometrio, 1 caso de sarcoma (0,1%) y 1 caso

(0,1%) de hiperplasia de endometrio. En el grupo placebo hubo 3 casos (0,2%) de cáncer de endometrio y 1 caso (0,1%) de hiperplasia de endometrio. Hasta el mes 36, se diagnosticaron pólipos de endometrio en 10 sujetos del grupo de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg, en 17 sujetos del grupo de tratamiento con raloxifeno 60 mg y en 11 sujetos del grupo de tratamiento con placebo.

Después de 5 años de tratamiento, el espesor endometrial en el grupo de bazedoxifeno 20 mg no se modificó y se mantuvo similar a placebo; no hubo casos de cáncer endometrial en el grupo de bazedoxifeno 20 mg en comparación con los 6 casos en el grupo placebo ($p < 0,05$).

Después de 7 años de tratamiento, el espesor del endometrio en el grupo de bazedoxifeno 20 mg no se modificó y se mantuvo similar al placebo, no hubo casos de cáncer endometrial en el grupo de bazedoxifeno 20 mg en comparación con los 7 casos en el grupo placebo ($p < 0,008$).

En el estudio de prevención de osteoporosis, la UTV mostró unos cambios mínimos en el espesor del endometrio frente al basal en los grupos tratados con placebo (-0,24 mm, $n=154$), bazedoxifeno 20 mg (-0,06 mm, $n=158$) y raloxifeno 60 mg (0,01 mm, $n=154$) a los 2 años. No se halló ningún caso de hiperplasia o tumor maligno de endometrio en ninguno de los sujetos tratados con bazedoxifeno o raloxifeno.

Efectos sobre la mama

En el estudio de tratamiento de osteoporosis, a los 3 años, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la mama en el grupo de bazedoxifeno fue similar a la observada en el grupo placebo. Hubo 5 casos de cáncer de mama por 4.591 personas-año de seguimiento en el grupo de bazedoxifeno 20 mg (1,09 por 1.000), 7 casos de cáncer de mama por 4.526 personas-año de seguimiento en el grupo de raloxifeno 60 mg (1,55 por 1.000) y 8 casos de cáncer de mama por 4.604 personas-año de seguimiento en el grupo de placebo (1,74 por 1.000). Después de 5 años de tratamiento, hubo 9 casos de cáncer de mama en el grupo de bazedoxifeno 20 mg (1,40 por 1.000 mujeres-año) y 10 casos en el grupo placebo (1,56 por 1.000 mujeres-año). Después de 7 años de tratamiento, hubo 13 casos de cáncer de mama en el grupo de bazedoxifeno 20 mg (1,78 por 1.000 mujeres-año) y 11 casos en el grupo placebo (1,50 por 1.000 mujeres-año).

En el estudio de prevención de osteoporosis, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la mama (sensibilidad mamaria, dolor, cáncer de mama, neoplasia benigna de mama) en los grupos de bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg fue similar a la del grupo placebo.

En el estudio de densidad mamaria, un estudio secundario del estudio de tratamiento de osteoporosis, se evaluaron los cambios de densidad mamográfica a 24 meses en 444 mujeres postmenopáusicas (edad media=59 años) con osteoporosis de los 4 cuatro grupos de tratamiento. El cambio medio de densidad mamográfica en el grupo de bazedoxifeno 20 mg se redujo significativamente respecto al valor basal (-1,45 puntos porcentuales, $p < 0,05$), si bien no se observaron cambios en el grupo placebo (-0,15 puntos porcentuales).

Efectos sobre tumores malignos de tiroides y ovario

En el estudio de tratamiento de osteoporosis en 7.492 mujeres posmenopáusicas (edad media=66 años), entre los 1.886 sujetos tratados con bazedoxifeno (20 mg) hubo 5 casos de cáncer de tiroides (0,69 por 1.000), y entre los 1.885 sujetos tratados con placebo hubo 1 caso de cáncer de tiroides (0,14 por 1,000) después de 7 años de tratamiento. No hubo casos de cáncer de tiroides en el grupo de tratamiento de 40 mg en 5 años.

En el estudio de tratamiento de osteoporosis en 7.492 mujeres posmenopáusicas (edad media=66 años), entre los 1.886 sujetos tratados con bazedoxifeno (20 mg) hubo 5 casos de cáncer de ovario (0,69 por 1.000) y entre los 1.885 sujetos tratados con placebo no hubo casos de cáncer de ovario después de 7 años de tratamiento. Hubo un caso de cáncer de ovario en el grupo de tratamiento de 40 mg en 5 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos medios de bazedoxifeno tras su administración en dosis repetidas a mujeres ambulatorias sanas en postmenopausia natural o que habían sufrido una ovariectomía bilateral, se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos (media \pm DE) de bazedoxifeno (n=23)

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

Absorción

Bazedoxifeno se absorbe rápidamente, con una t_{max} de aproximadamente 2 horas, y presenta un aumento lineal en las concentraciones plasmáticas tras dosis únicas de 0,5 mg hasta 120 mg, y tras dosis diarias repetidas de 1 mg a 80 mg. La biodisponibilidad absoluta de bazedoxifeno es de aproximadamente el 6%.

Cuando se administraron dosis únicas de 20 mg de bazedoxifeno con una comida rica en grasas, los valores de C_{max} y AUC aumentaron un 28% y 22%, respectivamente. Otro estudio en el que se evaluaron los efectos de una comida de contenido medio en grasas sobre la farmacocinética de bazedoxifeno en estado de equilibrio, mostró un aumento del 42% y 35% en los valores de C_{max} y AUC, respectivamente, cuando se administraron 20 mg de bazedoxifeno junto con alimentos. Dado que no se considera que estos cambios tengan relevancia clínica, el bazedoxifeno puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Tras la administración intravenosa de una dosis de 3 mg de bazedoxifeno, el volumen de distribución fue de $14,7 \pm 3,9$ L/kg. *In vitro*, bazedoxifeno se une en gran medida (98% - 99%) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Se ha determinado el comportamiento metabólico de bazedoxifeno en las mujeres postmenopáusicas tras la administración oral de 20 mg de bazedoxifeno radiomarcado. Bazedoxifeno se metaboliza ampliamente en mujeres, siendo su principal vía metabólica la glucuronoconjugación. Se observa poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450. El principal metabolito en la circulación es bazedoxifeno-5-glucurónido, con unas concentraciones en plasma unas 10 veces superiores a las del principio activo sin modificar.

Eliminación

El bazedoxifeno se elimina con una semivida de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones del estado estacionario se alcanzan a la segunda semana cuando se administra una vez al día. El aclaramiento oral aparente de bazedoxifeno es de aproximadamente 4 a 5 l/h/kg. La principal vía de eliminación de bazedoxifeno radiomarcado es en heces, eliminándose por orina menos del 1% de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se comparó el comportamiento metabólico de una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno en pacientes con insuficiencia hepática [Clase A (n=6), B (n=6) y C (n=6) de Child-Pugh] y en sujetos con función hepática normal (n=18). Como media, los pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento

del AUC de 4,3 veces en comparación con los controles. La seguridad y la eficacia de bazedoxifeno no se ha evaluado en más detalle en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal

Los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) son limitados ($n=5$). A estos sujetos se les administró una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno. La eliminación del bazedoxifeno por orina fue depreciable. La alteración de la función renal tuvo una escasa o nula influencia sobre la farmacocinética de bazedoxifeno, por lo que no se precisa ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada

En un estudio en 26 mujeres postmenopáusicas sanas se evaluó la farmacocinética a dosis única de 20 mg de bazedoxifeno. Como media, y en comparación con mujeres de 51 a 64 años ($n=8$), las mujeres de 65 a 74 años ($n=8$) mostraron un aumento del AUC de 1,5 veces, mientras que las mujeres >75 años ($n=8$) mostraron un aumento del AUC de 2,3 veces. Este aumento se debió muy probablemente a cambios en la función hepática relacionados con la edad. No se precisa ajuste de dosis por razones de edad.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de bazedoxifeno en la población pediátrica.

Raza

No se han observado diferencias farmacocinéticas dependientes del grupo étnico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en conejos se observaron abortos y un aumento de la incidencia en los fetos de anomalías cardíacas (defecto septal ventricular) y esqueléticas (retrasos de la osificación, deformaciones o defectos de alineación de huesos, fundamentalmente de columna y cráneo) a dosis tóxicas maternas $\geq 0,5 \text{ mg/kg/día}$ (equivalentes a 1,5 veces la exposición en humanos). El tratamiento de ratas con dosis tóxicas maternas $\geq 1 \text{ mg/kg/día}$ ($\geq 0,3$ veces la exposición en humanos) produjo una reducción del número de fetos vivos y/o del peso de los fetos. No se observaron anomalías del desarrollo fetal.

Ratas hembras recibieron unas dosis diarias de 0,3 a 30 mg/kg (de 0,03 a 8 veces la exposición en humanos) antes y durante su apareamiento con machos no tratados. Tanto los ciclos menstruales como la fertilidad se vieron afectados en todos los grupos de hembras tratadas con bazedoxifeno.

Se evaluaron los efectos del tratamiento con bazedoxifeno en hueso, útero y glándula mamaria de ratas (0,15 a 1,5 mg/kg/día) y primates no humanos [macaco *Cynomolgus*] (0,2 a 25,0 mg/kg/día), ambos ovariectomizados. En las ratas, el tratamiento con bazedoxifeno durante aproximadamente un año previno parcialmente los efectos de la ovariectomía en numerosos parámetros esqueléticos (contenido mineral óseo, densidad mineral ósea y arquitectura ósea). Por otro lado, los pesos uterinos húmedos fueron menores que en los animales no tratados, mientras que el examen histológico reveló una escasa o nula diferencia frente a los controles no tratados. En los monos, el tratamiento con bazedoxifeno durante 18 meses produjo la preservación parcial de la masa de hueso cortical y esponjoso tal y como determinaron las medidas de la DMO. Dicha preservación parcial de la masa ósea se alcanzó mediante la reducción del aumento del recambio óseo inducido por ovariectomía, evaluados a través de los marcadores bioquímicos de recambio óseo y de los índices histomorfométricos medidos en el hueso esponjoso y cortical. Es importante señalar que, en ambas especies, la administración de bazedoxifeno no ejerció efectos nocivos sobre la calidad del hueso. Al igual que los resultados en el roedor, el tratamiento de primates no humanos con bazedoxifeno produjo atrofia uterina y de glándula mamaria, sin otras diferencias histológicas frente a los animales no tratados.

Los estudios de dosis repetidas en roedores y monos *Cynomolgus* de ciclos normales revelaron una marcada estimulación del crecimiento de los folículos ováricos sin ovulación, produciendo quistes

ováricos parcialmente hemorrágicos y unos niveles de estradiol marcadamente elevados. Este efecto farmacológico de bazedoxifeno también es de esperar en las mujeres premenopáusicas, pero se considera clínicamente irrelevante en las mujeres postmenopáusicas.

En los estudios de carcinogénesis, en ratones transgénicos, de 6 meses de duración, se observó un aumento en la incidencia de tumores benignos de células de la granulosa ovárica en ratones hembra tratados con 150 ó 500 mg/kg/día. La exposición sistémica (AUC) a bazedoxifeno en estos grupos fue de 35 y 69 veces la de mujeres postmenopáusicas tratadas con 20 mg/día durante 14 días.

En un estudio de carcinogénesis de dos años de duración en ratas, se observó un aumento en la incidencia de tumores benignos de células de la granulosa ovárica en ratas hembra tratadas con unas concentraciones en la dieta de 0,03% y 0,1%. La exposición sistémica (AUC) a bazedoxifeno en estos grupos fue de 2,6 y 6,6 veces la de mujeres postmenopáusicas tratadas con 20 mg/día durante 14 días.

La observación de tumores benignos de las células de la granulosa ovárica en ratones hembra y ratas hembra tratadas con bazedoxifeno es un efecto de clase de los SERMs, que se encuentra relacionado con su farmacología en roedores cuando son tratados durante su vida reproductiva, cuando sus ovarios son funcionales y responden a la estimulación hormonal.

Bazedoxifeno no fue genotóxico o mutagénico en una batería de pruebas, tales como ensayo *in vitro* de mutación reversa bacteriana, ensayo *in vitro* de mutación anterógrada de células mamíferas en el locus timidina-quinasa (TK±) en células del linfoma L5178Y de ratón, ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino (OHC) y ensayo *in vivo* del micronúcleo en el ratón.

Bazedoxifeno produjo nefrocalcinosis corticomedular y potenció nefropatía progresiva crónica (NPC) espontánea en ratas macho. Los parámetros de la orina cambiaron patológicamente. En estudios a largo plazo, se observaron tumores renales (adenomas y carcinomas) en todas las dosis de ensayo, lo más probablemente como consecuencia de este daño renal crónico. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años, bazedoxifeno, administrado por vía oral en la dieta a ratas a dosis de 0, 0,003%, 0,01%, 0,03%, ó 0,1%, dio como resultado exposiciones, basándose en el área superficial (mg/m²) de aproximadamente 0,6 a 23 veces y de 0,9 a 31 veces la dosis clínica de 20 mg en machos y en hembras, respectivamente. Dado que la nefropatía progresiva crónica y la nefrocalcinosis corticomedular son lo más probablemente nefropatías específicas de la rata, estos hallazgos presumiblemente no son relevantes para los seres humanos.

En un estudio de la eficacia ósea de 18 meses en monos *Cynomolgus* ovariectomizados de edad avanzada, bazedoxifeno, administrado por vía oral a monos a dosis de 0, 0,2, 0,5, 1, 5 ó 25 mg/kg/día, dio como resultado exposiciones, basándose en el área superficial (mg/m²) de aproximadamente 0,2 a 24 veces la dosis clínica de 20 mg. En este estudio se observaron carcinomas de células renales. Estos tumores se consideran como carcinomas de células renales espontáneos que se sabe que se producen en primates no humanos y no es probable que sean relevantes para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón pregelatinizado (maíz)

Glicolato sódico de almidón

Lauril sulfato sódico

Sílice coloidal anhidro
Estearato magnésico
Ácido ascórbico

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de PVC/Aclar con 7, 28, 30, 84 y 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/abril/2009
Fecha de la última renovación: 17/abril/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Country Kildare
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DE LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CONBRIZA 20 mg comprimidos recubiertos con película
bazedoxifeno

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CONBRIZA

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES Y TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CONBRIZA 20 mg comprimidos recubiertos con película
bazedoxifeno

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

CONBRIZA 20 mg comprimidos recubiertos con película bazedoxifeno

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es CONBRIZA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CONBRIZA
3. Cómo tomar CONBRIZA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CONBRIZA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CONBRIZA y para qué se utiliza

CONBRIZA contiene el principio activo bazedoxifeno, y es un medicamento que pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERMs). Se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres después de que hayan alcanzado la menopausia, cuando presentan un aumento del riesgo de fracturas. Actúa enlenteciendo o deteniendo el adelgazamiento de los huesos en estas mujeres. Este medicamento no debe utilizarse para el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CONBRIZA

No tome CONBRIZA

- si es alérgico a bazedoxifeno o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene o ha tenido un coágulo de sangre (por ejemplo, en los vasos sanguíneos de las piernas, pulmones u ojos).
- si está embarazada o puede quedarse embarazada. Este medicamento podría dañar al feto si lo tomara durante el embarazo.
- si tiene cualquier hemorragia vaginal inexplicada. Esto debe ser investigado por su médico.
- si tiene cáncer de útero activo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar CONBRIZA

- ya que podría aumentar el riesgo de que desarrolle coágulos sanguíneos. Aunque son muy raros, estos coágulos podrían provocar problemas médicos graves, incapacidad o muerte. Consulte con su médico para ver si tiene un aumento del riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos.
- si está inmovilizada (incapacidad para moverse) durante algún tiempo, como, por ejemplo, por tener que estar en silla de ruedas, sentada durante un periodo prolongado de tiempo o en cama

recuperándose de una operación o enfermedad. Si está realizando viajes largos, debe andar o ejercitar las piernas y pies a intervalos regulares. Esto se debe a que el estar sentado durante largo tiempo en la misma posición puede impedir la buena circulación sanguínea y puede aumentar el riesgo de coágulos de sangre. Si tuviera que permanecer inmovilizada durante un periodo prolongado de tiempo o se le hubiera programado una operación, es importante que consulte con su médico acerca del modo de poder disminuir el riesgo de coágulos de sangre.

- si está en la premenopausia. CONBRIZA sólo se ha estudiado en mujeres que ya habían alcanzado la menopausia y por tanto no se recomienda.
- si ha tenido anteriormente un aumento de niveles de triglicéridos (un tipo de lípido de la sangre).
- si tiene problemas de hígado o problemas de riñón importantes.
- si tiene cualquier hemorragia vaginal mientras toma CONBRIZA, debe hablar con su médico.
- si padece cáncer de mama, ya que no existe experiencia suficiente sobre el uso de este medicamento en mujeres con esta enfermedad.

Estas son algunas razones por las que es posible que este medicamento no sea adecuado para usted. Si se encontrara en cualquiera de estas situaciones, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Otros medicamentos y CONBRIZA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

CONBRIZA solo debe ser utilizado por mujeres postmenopáusicas. No deben tomarlo las mujeres embarazadas o las que todavía podrían tener un hijo. No tome este medicamento si está dando el pecho a su hijo, ya que se desconoce si se excreta en la leche materna

Conducción y uso de máquinas

Si se siente adormilado tras tomar este medicamento debe evitar conducir o utilizar máquinas.

Al tomar este medicamento usted puede notar problemas con su vista tal como visión borrosa. Si esto sucede, usted debe evitar conducir o manejar maquinaria hasta que su médico le indique que es seguro hacerlo.

CONBRIZA contiene lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar CONBRIZA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Deberá continuar tomando este medicamento mientras que su médico se lo indique. Para el tratamiento de la osteoporosis, este medicamento se debe tomar diariamente.

- La dosis recomendada es de un comprimido al día por vía oral. Tomar más de un comprimido al día no resulta más eficaz y puede conllevar riesgos adicionales.
- Puede tomar el comprimido en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

- Este medicamento se debe tomar con una cantidad adecuada de calcio y vitamina D. Consulte a su médico para ver si su ingesta en la dieta de calcio y vitamina D es adecuada y si necesita suplementos de calcio y vitamina D. Si toma suplementos de calcio y/o vitamina D, puede tomarlos a la vez que este medicamento.

Si toma más CONBRIZA del que debe

Consulte con su médico o farmacéutico si accidentalmente toma más CONBRIZA del que debe.

Si olvidó tomar CONBRIZA

Si olvidó tomar un comprimido, tómese en cuanto se acuerde. No obstante, si estuviera ya cerca el momento de tomar su siguiente dosis de este medicamento, sátese la dosis que olvidó y tome solamente su próxima dosis programada. No tome una dosis doble para compensar el comprimido que ha olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con CONBRIZA

Si usted decide dejar de tomar este medicamento antes de terminar el tratamiento prescrito, debe consultar primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves - Deje de tomar CONBRIZA y acuda al médico inmediatamente

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Si usted presenta signos de un coágulo de sangre en las piernas o los pulmones, tales como hinchazón dolorosa y enrojecimiento de las piernas, dolor repentino en el pecho o dificultad para respirar.
- Si usted presenta signos de un coágulo de sangre en el ojo (vena de la retina), tales como alteración visual o perturbación visual unilateral o visión borrosa o pérdida de visión en un ojo.
- Si experimenta alguno de los problemas que aparecen en el apartado **“No tome CONBRIZA”**.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Si usted presenta otros eventos que afectan al ojo y/o la visión (ver chispas o destellos de luz, estrechamiento del campo visual e hinchazón del ojo o del párpado)

Otros efectos adversos

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban CONBRIZA:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Calambres musculares (como calambres de piernas)
- Sofocos
- Hinchazón de manos, pies y piernas (edema periférico)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacción alérgica (incluyendo hipersensibilidad y urticaria)
- Erupción, picor
- Boca seca
- Aumento de triglicéridos en sangre (un tipo de lípidos de la sangre)
- Aumento de enzimas del hígado
- Somnolencia

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles):

- Palpitaciones (percepción de los latidos del corazón)
- Ojo seco, dolor ocular, agudeza visual disminuida, alteración visual, blefaroespasma (parpadeo o espasmo anormal e involuntario de los párpados).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de CONBRIZA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CONBRIZA

- El principio activo es bazedoxifeno. Cada comprimido recubierto con película contiene acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (maíz), glicolato sódico de almidón, lauril sulfato sódico, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, ácido ascórbico, hipromelosa, dióxido de titanio (E171) y macrogol 400 (ver sección 2 “CONBRIZA contiene lactosa y sodio”).

Aspecto de CONBRIZA y contenido del envase

CONBRIZA se presenta en comprimidos recubiertos con película, con forma de cápsula y color blanco o blanquecino, marcados con “WY20”. El comprimido tiene aproximadamente 1,5 cm de longitud. Se acondiciona en blísteres de PVC/Aclar y está disponible en envases con 7, 28, 30, 84 o 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.