

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: cada comprimido recubierto con película contiene lactosa monohidrato 142,8 mg.

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”.

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

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

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

Vía oral.

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

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de dosis por razones de edad (ver [sección 5.2](#)).

Pacientes pediátricos

Bazedoxifeno no está indicado para su empleo en pacientes pediátricos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

CONBRIZA es únicamente para 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 empleo de CONBRIZA en mujeres con riesgo incrementado de accidentes tromboembólicos venosos (ver [sección 4.8](#)). Los factores de riesgo asociados con casos de tromboembolismo venoso (TEV) en los ensayos clínicos fueron: edad avanzada, obesidad, inmovilización, cirugía, traumatismo mayor y neoplasia maligna. 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 se encuentre plenamente deambulante. Además, durante viajes prolongados, debe aconsejarse a las mujeres en tratamiento con CONBRIZA que se muevan de vez en cuando.

Bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres premenopáusicas. No se ha establecido su seguridad en mujeres premenopáusicas, por lo que no se recomienda su empleo.

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 empleo 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 empleo en esta población (ver [secciones 4.2 y 5.2](#)).

CONBRIZA contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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).

El bazedoxifeno se metaboliza poco o nada mediante el citocromo P450 (CYP). El bazedoxifeno no induce ni inhibe las actividades de las principales isoenzimas del CYP. Los datos *in vitro* sugieren que es improbable que el 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* del bazedoxifeno y la unión a proteínas plasmáticas, es poco probable que se produzcan interacciones con warfarina, digoxina y diazepam.

4.6 Embarazo y lactancia

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

Se desconoce si el bazedoxifeno se elimina en la leche humana. El bazedoxifeno no está pensado para su uso en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, 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.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de CONBRIZA se ha evaluado en dos ensayos de fase 3, multicéntricos, doble ciego, 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 relacionadas con la medicación más frecuentes en los ensayos aleatorizados doble ciego fueron sofocos y espasmos musculares (incluido calambres en las piernas).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

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 $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Somnolencia

Trastornos oculares

Raros: Trombosis de vena retiniana *

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Sofocos
Poco frecuentes: Trombosis venosa profunda,*
tromboflebitis superficial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Embolismo pulmonar *

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos, de tejido conjuntivo y óseos

Muy frecuentes: Espasmos musculares (incluye calambres en las piernas)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Edema periférico

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Elevación de triglicéridos en sangre, elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa.

*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 de vena retiniana). La tasa por 1.000 mujeres-año a lo largo del periodo de estudio de 3 años fue de 3,23 en el grupo de bazedoxifeno 20 mg y 1,72 en el grupo de placebo. El riesgo relativo fue de 1,9 a lo largo del periodo de estudio de 3 años. El riesgo relativo disminuyó los 3 años del estudio (año 1 = 3,0, año 2 = 2,5, año 3 = 0,3). También podrían producirse accidentes tromboembólicos venosos de otro tipo.

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: moduladores selectivos del receptor de estrógenos, código ATC: G03XC02.

El bazedoxifeno pertenece a una familia de compuestos conocidos como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). El bazedoxifeno actúa tanto como agonista y/o antagonista del receptor estrogénico, dependiendo del tipo de célula y de tejido y de los genes diana. El 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. El 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.

En el estudio de tratamiento de osteoporosis, 7.492 mujeres postmenopáusicas (edad media, 66 años; rango, 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. 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%) osteoporóticos sin fractura vertebral en el momento basal (puntuación T de la DMO en columna lumbar [CL] o cuello femoral [CF] entre -2,5 y -4,0) u osteoporóticos 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 de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales tras 36 meses de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg y con raloxifeno 60 mg en comparación con el placebo. La reducción de 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 36 meses 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=1724	n=1741		
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

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 mayor, el 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 36 meses (1,32% y 2,08%, respectivamente). El efecto del bazedoxifeno sobre la DMO en otras áreas del esqueleto fue similar.

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%).

El estudio de prevención (1.583 sujetos; edad media, 58 años; plazo medio desde la menopausia, 11 años) comparó los efectos de bazedoxifeno (10, 20 ó 40 mg al día), raloxifeno (60 mg al día) y placebo sobre la DMO. Todos los sujetos recibieron suplementos diarios de calcio; la mayor parte de ellas recibieron 600

mg de calcio (Caltrate®) al día, mientras que algunas 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 el placebo, fue significativo a los 6 meses (1,14% y 1,26%, respectivamente) y se mantuvo a lo largo de los 24 meses (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 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 24 ó 36 meses 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 el 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

En el estudio de tratamiento de osteoporosis, a los 36 meses, 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 el 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. No se ha establecido cuál puede ser la relevancia clínica de estos cambios. El efecto del tratamiento sobre los lípidos fue similar en el estudio de prevención de la osteoporosis.

Efectos sobre el útero

En el estudio de tratamiento de osteoporosis, la ultrasonografía transvaginal (UTV) mostró unos cambios mínimos en el espesor de 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 24 meses. A los 36 meses 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 de 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, 17 sujetos del grupo de tratamiento con raloxifeno y 11 sujetos del grupo de tratamiento con placebo.

En el estudio de prevención de osteoporosis, la UTV mostró unos cambios mínimos frente al basal en el espesor de endometrio a los 24 meses 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). No se halló ningún caso de hiperplasia o neoplasia maligna 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 36 meses, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la mama en el grupo de bazedoxifeno fue similar a la del placebo. Hubo 5 casos de cáncer de mama por 4.591 personas-año en el seguimiento en el grupo de bazedoxifeno 20 mg (1,09 por 1.000), 7 casos de cáncer de mama por 4.526 personas-año en el 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 en el seguimiento en el grupo de placebo (1,74 por 1.000).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos medios del bazedoxifeno tras su administración en dosis repetidas a mujeres ambulatorias sanas en postmenopausia natural o como consecuencia de ovariectomía bilateral se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos (media \pm DE) del 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

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

En la administración de 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, que evaluó los efectos de una comida estándar con un contenido medio en grasas sobre la farmacocinética del bazedoxifeno en estado de equilibrio, mostró un aumento del 42% y 35% de los valores de C_{max} y AUC, respectivamente, con la administración de 20 mg de bazedoxifeno con los alimentos. Dado que no se considera que estos cambios tengan relevancia clínica, el bazedoxifeno puede administrarse con y 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*, el bazedoxifeno se une en gran medida (95,8% - 99,3%) a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Se ha determinado el comportamiento metabólico del bazedoxifeno en la mujer postmenopáusica tras la administración oral de 20 mg de bazedoxifeno radiomarcado. El bazedoxifeno se metaboliza ampliamente en mujeres, siendo su principal vía metabólica la glucuroconjugación. Se observa poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450. El principal metabolito en la circulación es el 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 vida media de unas 30 horas. Las concentraciones del estado de equilibrio se alcanzan a la segunda semana de su administración una vez al día. El aclaramiento oral aparente del bazedoxifeno es de aproximadamente 4 a 5 l/h/kg. La principal vía de eliminación del bazedoxifeno radiomarcado son las heces, y por orina se elimina menos del 1% de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se comparó el comportamiento metabólico de una sola dosis 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 personas 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. No se han evaluado adicionalmente la seguridad y la eficacia del bazedoxifeno en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se recomienda su empleo en esta población (ver [secciones 4.2 y 4.4](#))

Insuficiencia renal

Los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl < 50 ml/min) son limitados (n=5). A estos sujetos se les administró una sola dosis de 20 mg de bazedoxifeno. La eliminación del bazedoxifeno por orina fue despreciable. La afectación de la función renal mostró una escasa o nula influencia sobre la farmacocinética del 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 relacionados con la edad en la función hepática. No se precisa ajuste de dosis por razones de edad.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la farmacocinética del 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 $\geq 0,5$ mg/kg/día

(equivalentes a 1,5 veces la exposición humana). El tratamiento de ratas con dosis tóxicas maternas ≥ 1 mg/kg/día ($\geq 0,3$ veces la exposición humana) 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 humana) antes y durante su apareamiento con machos no tratados. Tanto los ciclos estruales como la fertilidad se vieron afectados adversamente 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) ovariectomizadas. 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 el mono, el tratamiento con bazedoxifeno durante 18 meses produjo la preservación parcial de la masa de hueso cortical y esponjoso como determinó la DMO. Dicha preservación parcial de la masa ósea se alcanzó mediante la reducción del aumento del recambio óseo inducido por ovariectomía, en su evaluación a través de los marcadores bioquímicos del recambio óseo y de los índices histomorfométricos medidos en el hueso esponjoso y cortical. Es importante señalar que, en ambas especies, la administración del 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 del bazedoxifeno también es de esperar en las mujeres premenopáusicas, pero se considera clínicamente irrelevante en la mujer postmenopáusica.

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 animales hembra tratados con 150 ó 500 mg/kg/día. La exposición sistémica (AUC) al 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 dos años de duración de carcinogénesis 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) al 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 SERM que se encuentra relacionado con su farmacología en el roedor en su tratamiento durante su vida reproductiva, cuando sus ovarios son funcionales y capaces de responder 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±) 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%, o 0,1%, dio como resultado exposiciones, basándose en el área superficial (mg/m^2) de aproximadamente 0,6 a 23 veces y de 0,9 a 31 veces en machos y en hembras, respectivamente, la dosis clínica de 20 mg. 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$, dio como resultado exposiciones, basándose en el área superficial (mg/m^2) 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

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
Reino Unido

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: DD/MM/AAAA

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN>**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Wyeth Medica Ireland
Little Connell
Newbridge
Country Kildare
Irlanda

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

• **OTRAS CONDICIONES**

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de Farmacovigilancia, descrito en la versión 3.0 en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, está en vigor y funcionando antes y mientras el producto esté en el mercado.

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, como se acordó en la versión 2.5 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización subsecuente del PGR acordado por el CHMP.

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgo para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado debe presentarse a la vez que el Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba información nueva que pueda tener impacto sobre la Especificación de Seguridad actual, el Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días de que se alcance un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la EMEA

El titular de la autorización de comercialización presentará IPSs cada 6 meses a menos que el CHMP especifique lo contrario.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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, ver el [prospecto](#).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH,
Reino Unido

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CONBRIZA

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LOS BLÍSTERS Y TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CONBRIZA 20 mg, comprimidos recubiertos con película

Bazedoxifeno

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

CONBRIZA 20 mg comprimidos recubiertos con película Bazedoxifeno

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CONBRIZA y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CONBRIZA
3. Cómo tomar CONBRIZA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CONBRIZA
6. Información adicional

1. QUÉ ES CONBRIZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CONBRIZA es un medicamento que pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERM). 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.

2. ANTES DE TOMAR CONBRIZA

No tome CONBRIZA:

- Si es alérgico (hipersensible) al bazedoxifeno o a cualquiera de los demás componentes de CONBRIZA (ver 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.

Tenga especial cuidado con 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. Hable 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 al 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 para una operación, es importante que hable con su médico de la forma en la que puede disminuir el riesgo de coágulos de sangre.

- Si está en la premenopausia, CONBRIZA sólo se ha estudiado en mujeres que ya tienen la menopausia y por tanto no se recomienda.
- Si ha tenido 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 empleo de este medicamento en mujeres con esta enfermedad.

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

CONBRIZA solo debe ser utilizado por mujeres postmenopáusicas; por tanto, no deberán tomarlo las mujeres embarazadas o las que todavía podrían tener un hijo. No tome CONBRIZA si está dando el pecho a su hijo, ya que se desconoce si pasa a la leche materna

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de CONBRIZA

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, contacte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR CONBRIZA

Siga exactamente las instrucciones de administración de CONBRIZA indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Deberá continuar tomando este medicamento mientras que su médico se lo indique. En el tratamiento de la osteoporosis, CONBRIZA deberá tomarse diariamente.

- La dosis habitual es de un comprimido al día por vía oral.
- Puede tomar el comprimido en cualquier momento del día, con o sin las comidas.
- CONBRIZA debe tomarse 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 debiera,

hable con su médico o farmacéutico.

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 CONBRIZA, sáltese la dosis que olvidó y tome solamente su próxima dosis programada. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso o la interrupción del uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, CONBRIZA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

La frecuencia de los posibles efectos adversos que se mencionan a continuación está definida por los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes)
- raros (afecta de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Efectos adversos muy frecuentes:

- Calambres musculares (como calambres de piernas)
- Sofocos

Efectos adversos frecuentes: acción alérgica (tales como hipersensibilidad y urticaria)

- Boca seca
- Aumento de triglicéridos en sangre (un tipo de lípidos de la sangre)
- Aumento de enzimas de hígado
- Hinchazón de manos, pies y piernas (edema periférico)
- Somnolencia

Efectos adversos poco frecuentes:

- Coágulo de sangre en la pierna
- Coágulo de sangre en pulmones

Efectos adversos raros:

- Coágulo de sangre en un ojo (vena de la retina)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE CONBRIZA

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

No utilice CONBRIZA después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6. 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 anhidro, estearato de magnesio, ácido ascórbico, hipromelosa, dióxido de titanio (E171) y macrogol 400.

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”. Se acondiciona en blíster de PVC/Aclar y está disponible en envases con 28, 30, 84 ó 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:

Wyeth Europa Limited,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH,
Reino Unido.

Fabricante:

Wyeth Medica Ireland,
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
Wyeth Pharmaceuticals S.A./N.V.

Κύπρος
Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690

Tél/Tel:+32 10 49 47 11
Fax:+32 10 49 48 70

Česká Republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111
Fax: +420-251-610-270

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf:+45 44 88 88 05
Fax:+45 44 88 88 06

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000
Fax : +49 (0)30 550054-10000

България/Eesti/Latvija/Lietuva/

România /Slovenija

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Tel/Tälr:+43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:+43 1 89 114600

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800
Φαξ: +30 210 6785968

España

Pfizer, S.A.
Télf:+34914909900
Fax : + 34 91 490 97 37

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+33 1 41 02 70 00
Fax:+33 1 41 02 70 10

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+353 1 449 3500
Fax:+353 1 449 3522

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000
Fax: +354 540 8001

Φαξ:+357 22 751855

Magyarország

Wyeth Kft
Tel:+36 1 453 33 30
Fax:+36 1 240 4632

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610
Fax:+35621 341087

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567
Fax:+31 23 567 2599

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0
Fax : +43 (0)1 524 70 72

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel:+48 22 457 1000
Fax:+48 22 457 1001

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax:+47 40 00 23 41

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00
Fax: (+351) 21 421 89 00

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500
Fax: +421-2-3355 5499

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel:+358 20 7414 870
Fax:+358 20 7414 879

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151
Fax:+39 06 23325555

Sverige

Wyeth AB
Tel:+46 8 470 3200
Fax:+46 8 730 0666

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +44 845 367 0098
Fax: +44 845 367 0777

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), <http://www.ema.europa.eu/>.
