

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación modificada contiene 0,45 mg de estrógenos conjugados y acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de liberación modificada contiene 96,9 mg de sacarosa (incluye 0,7 mg de sacarosa en forma de monopalmitato de sacarosa), 62,9 mg de lactosa (en forma de monohidrato), 0,2 mg de maltitol líquido, 0,0176 mg de glucosa y 0,0088 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

Comprimido de liberación modificada de color rosa, ovalado, de 12 mm, con la impresión «0.45/20» en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DUAVIVE está indicado para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos.

La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para el inicio y la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible (ver sección 4.4).

La dosis recomendada es de 0,45 mg de estrógenos conjugados (EC) y 20 mg de bazedoxifeno (BZA) administrados en forma de un único comprimido por vía oral, una vez al día.

Si la paciente olvida tomar un comprimido, debe tomarlo tan pronto como lo recuerde, y continuar con el mismo tratamiento que antes del olvido. Si la paciente olvida más de un comprimido, debe tomar únicamente el más reciente, y no debe tomar el doble de la dosis habitual para compensar los comprimidos olvidados.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

EC/BZA no se ha estudiado en mujeres de más de 75 años. De acuerdo con los datos disponibles, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en función de la edad (ver sección 5.2). La experiencia

con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de EC/BZA en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se recomienda el uso en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de la combinación de EC/BZA en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que está contraindicado el uso en esta población (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica de EC/BZA en la población pediátrica.

Forma de administración

Vía oral.

EC/BZA se puede tomar en cualquier momento del día, con independencia de las comidas (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Presencia confirmada, sospecha o antecedentes de cáncer de mama.
- Presencia confirmada, sospecha o antecedentes de tumores malignos vinculados a los estrógenos (por ejemplo, cáncer endometrial).
- Sangrado genital sin diagnosticar.
- Hiperplasia endometrial sin tratar.
- Presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis de vena retiniana).
- Trastornos trombofílicos confirmados (por ejemplo, déficit de proteína C, de proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4).
- Presencia o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (por ejemplo, infarto de miocardio, ictus).
- Presencia o antecedentes de hepatopatía, siempre que las pruebas de función hepática no hayan recuperado los valores normales.
- Las mujeres en edad fértil o en periodo de lactancia no deben tomar EC/BZA (ver las secciones 4.6 y 5.3).
- Porfiria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para tratar los síntomas postmenopáusicos, el tratamiento con EC/BZA solo se debe iniciar si dichos síntomas afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios con una periodicidad mínima anual, y únicamente se debe proseguir el tratamiento si el beneficio supera al riesgo.

Las mujeres en tratamiento con EC/BZA no deben tomar progestágenos, otros estrógenos ni moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM).

DUAVIVE (EC/BZA) no se ha estudiado en el tratamiento de la menopausia prematura.

Exploración y seguimiento médicos

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con EC/BZA, se debe preguntar a la paciente por sus antecedentes médicos personales y familiares completos. La exploración física (incluidos el tacto vaginal y la exploración mamaria) se debe regir por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y precauciones de uso. Durante el tratamiento, se recomienda realizar revisiones periódicas, cuya frecuencia y naturaleza se deberán adaptar a cada paciente. Se deben explicar a las pacientes los cambios en las mamas que deben notificar a su médico o enfermero (ver «Cáncer de mama» más adelante). Las exploraciones complementarias, incluido el uso de herramientas adecuadas de diagnóstico por imagen, como la mamografía, se deben realizar con arreglo a las prácticas de detección actualmente aceptadas, modificadas en función de las necesidades clínicas de cada paciente.

Enfermedades que precisan supervisión

Se debe realizar un seguimiento riguroso de las pacientes que padezcan o hayan padecido alguna de las siguientes enfermedades, o si alguna de dichas enfermedades ha empeorado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal anterior. Se debe tener en cuenta que dichas enfermedades pueden reaparecer o empeorar durante el tratamiento con EC/BZA, en especial las siguientes:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver más adelante)
- Factores de riesgo para tumores vinculados a los estrógenos, por ejemplo, herencia de primer grado de cáncer de mama
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Motivos para la retirada inmediata del tratamiento

Se debe suspender el tratamiento si se detecta alguna contraindicación (por ejemplo, tromboembolismo venoso, ictus y embarazo) y en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento considerable de la tensión arterial
- Aparición reciente de migraña o cefalea tipo migraña

Hiperplasia y carcinoma endometriales

En las mujeres con el útero sano, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento del riesgo de cáncer endometrial notificado entre las mujeres que toman estrógenos en monoterapia es entre 2 y 12 veces superior al de las mujeres que no los toman, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógenos. Tras la suspensión del tratamiento, el riesgo puede seguir siendo elevado durante un mínimo de 10 años. Las mujeres en tratamiento con EC/BZA no deben tomar otros estrógenos, ya que esto puede aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial.

La incorporación de bazedoxifeno a EC/BZA reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del carcinoma endometrial.

Se pueden producir sangrado intermenstrual y oligometrorragia durante el tratamiento. Si aparecen tras un tiempo de tratamiento o persisten una vez interrumpido éste, se debe investigar el origen, que puede incluir una biopsia endometrial para descartar una neoplasia maligna de endometrio.

Cáncer de mama

Los datos globales muestran un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman THS con estrógenos solos, que está relacionado con la duración del uso de THS.

En el ensayo *Women's Health Initiative* (WHI) no se detectó un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres histerectomizadas que tomaban estrógenos en monoterapia.

La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman solo estrógenos que es inferior al observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de interrumpir el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir 10 años o más.

Un estudio observacional con un tiempo de seguimiento promedio de 22 meses mostró que el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de EC/BZA podría estar en el mismo intervalo que entre las usuarias de un tratamiento hormonal combinado con estrógenos y progestágenos. Se desconoce el efecto a largo plazo de EC/BZA sobre el riesgo de cáncer de mama (ver sección 5.1).

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

Se desconoce el efecto de EC/BZA en el riesgo de cáncer ovárico.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de TEV en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración con mujeres postmenopáusicas en tratamiento con la combinación de EC/BZA (ver sección 4.8). En caso de aparición o sospecha de un acontecimiento de TEV, se debe suspender EC/BZA de inmediato.

Los SERM (entre los que se incluye bazedoxifeno) y los estrógenos aumentan por separado el riesgo de sufrir un TEV (ver sección 4.8).

El tratamiento hormonal está asociado a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de presentar un TEV. La aparición de dicho acontecimiento es más probable en el primer año de THS que con posterioridad a ésta (ver sección 4.8).

Las pacientes con enfermedad trombofílica conocida tienen un mayor riesgo de sufrir un TEV, y el tratamiento hormonal puede contribuir a dicho riesgo. EC/BZA está contraindicado en estas pacientes (ver sección 4.3).

Entre los factores de riesgo generalmente reconocidos de sufrir un TEV se encuentran el consumo de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, la inmovilización prolongada, la obesidad (IMC > 30 kg/m²), el embarazo/periodo postparto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre la posible implicación de las venas varicosas en el TEV. Como en todos los pacientes postquirúrgicos, se debe tener en cuenta la aplicación de medidas profilácticas con el fin de prevenir la aparición de un TEV tras una intervención. Cuando una cirugía electiva vaya a estar seguida de una inmovilización prolongada, se recomienda interrumpir temporalmente la administración de EC/BZA entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no se debe reiniciar hasta que la paciente recupere la movilidad por completo. Asimismo, se debe aconsejar a las mujeres que toman EC/BZA que se muevan periódicamente durante los desplazamientos que impliquen una inmovilización prolongada.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les pueden ofrecer pruebas de detección, tras un asesoramiento minucioso sobre sus limitaciones (en las pruebas de detección se identifica únicamente una parte de las anomalías trombofílicas). El tratamiento hormonal está contraindicado si se identifica una anomalía trombofílica con segregación trombótica en miembros de la familia o si la anomalía es «grave» (por ejemplo, déficit de antitrombina, proteína S o proteína C, o una combinación de anomalías).

En el caso de las mujeres que ya reciben un tratamiento anticoagulante crónico, se debe evaluar detenidamente la relación beneficio/riesgo del empleo de un tratamiento hormonal.

En caso de aparición tras el inicio del tratamiento o de sospecha de un acontecimiento de TEV, se debe suspender EC/BZA de inmediato. Se debe indicar a la paciente que consulte inmediatamente a su médico cuando detecte un posible síntoma tromboembólico (por ejemplo, hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han puesto de manifiesto protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC que recibieron estrógenos solos. Los datos de ensayos controlados aleatorizados no revelaron un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que tomaban estrógenos en monoterapia.

Ictus isquémico

El tratamiento con estrógenos solos está asociado a un aumento del riesgo de ictus isquémico en una proporción de hasta 1,5. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido tras la menopausia. No obstante, el riesgo basal de ictus depende considerablemente de la edad, por lo que el riesgo global de ictus de las mujeres que reciben tratamiento hormonal aumentará con la edad (ver sección 4.8).

Un estudio observacional con un tiempo de seguimiento promedio de 10-11 meses mostró que el riesgo de ictus entre las usuarias de EC/BZA podría estar en el mismo intervalo que entre las usuarias de un tratamiento hormonal combinado con estrógenos y progestágenos. Se desconoce el efecto a largo plazo de EC/BZA sobre el riesgo de ictus (ver sección 5.1).

En caso de aparición o sospecha de un ictus, se debe suspender EC/BZA de inmediato (ver sección 4.3).

Otras enfermedades

- Los estrógenos pueden provocar retención de líquidos, por lo que se debe realizar un riguroso seguimiento de las pacientes con disfunción renal o cardíaca mientras reciben tratamiento con EC/BZA.

- Se espera un aumento de la concentración de los componentes estrogénicos circulantes de EC/BZA, por lo que se debe vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal terminal. No se recomienda el uso en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2).
- Durante el tratamiento con estrógenos, se debe realizar un riguroso seguimiento de las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se han notificado casos raros de aumentos importantes de los triglicéridos en plasma que derivaron en pancreatitis en mujeres tratadas con estrógenos que padecían dicha enfermedad. No se ha estudiado la combinación de EC/BZA en mujeres con concentraciones basales de triglicéridos >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, la combinación de EC/BZA se asoció a un aumento de la concentración de triglicéridos en suero de aproximadamente un 16% en el mes 12 y de un 20% en el mes 24 en relación con los valores basales. Por tanto, se debe considerar la realización de un seguimiento anual de las concentraciones de triglicéridos en suero.
- No se ha estudiado la combinación de EC/BZA en pacientes con la función hepática alterada (ver las secciones 4.2 y 5.2) o con antecedentes de ictericia colestática. Es posible que las mujeres con la función hepática alterada metabolicen mal los estrógenos. Se debe proceder con precaución en el caso de las mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada al consumo de estrógenos en el pasado o a un embarazo, y se debe suspender el tratamiento con EC/BZA si se produce una recidiva.
- Se ha notificado un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de enfermedad de la vesícula biliar con necesidad de cirugía en mujeres postmenopáusicas que recibían estrógenos (ver sección 4.8). Se debe realizar un seguimiento riguroso a los pacientes tratados con EC/BZA para detectar cualquier signo de desarrollo de enfermedad de la vesícula biliar.
- Los estrógenos provocan un aumento de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TGB), que a su vez produce un aumento de la hormona tiroidea total circulante, cuantificada por el yodo unido a proteínas (PBI), de las concentraciones de T4 (en columna o por radioinmunoanálisis) o de T3 (por radioinmunoanálisis). La captación de T3 por resina se reduce, lo que refleja la elevación de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no sufren cambios. Se pueden elevar otras proteínas transportadoras en el suero, a saber, la globulina transportadora de corticoides (CBG) y la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce un aumento de los corticosteroides y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas activas libres o biológicas no se alteran. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno/sustrato de la renina, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).

El uso de un tratamiento estrogénico no mejora la función cognitiva. Algunos datos sugieren un aumento del riesgo de demencia probable en las mujeres que comienzan a tomar estrógenos solos de forma continuada después de los 65 años.

Se desconoce el efecto de EC/BZA en el riesgo de demencia.

Contenido de excipientes

Este medicamento contiene lactosa, sacarosa, glucosa (en forma de polidextrosa y maltitol líquido) y sorbitol (en forma de polidextrosa).

Lactosa, sacarosa y glucosa

Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa, intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sorbitol

Este medicamento contiene sorbitol, que puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de todas las fuentes de

sorbitol de otros medicamentos administrados de forma concomitante y de la dieta.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A continuación se resumen los resultados de un estudio clínico de interacción farmacológica con EC/BZA y de los estudios de interacciones con EC o bazedoxifeno en monoterapia.

Estrógenos conjugados

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son parcialmente metabolizados por las enzimas del citocromo P450, incluido el CYP3A4. Sin embargo, en un estudio clínico de interacción farmacológica, la administración reiterada de 200 mg de itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, cuando se administró con una dosis única de EC 0,45 mg/BZA 20 mg, tuvo un efecto mínimo sobre la farmacocinética de los EC (según los valores de estrona y equilina) y bazedoxifeno.

El uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizantes de fármacos, como los anticonvulsivos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y los anti-infecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) puede aumentar el metabolismo de los estrógenos. A pesar de su capacidad conocida para actuar como inhibidores potentes, ritonavir y nelfinavir muestran propiedades inductoras cuando se emplean de forma concomitante con hormonas esteroideas. Los medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos. Clínicamente, el aumento del metabolismo de los estrógenos puede reducir su efecto y provocar cambios en el perfil del sangrado uterino.

Bazedoxifeno

El uso concomitante de sustancias inductoras de la enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), tales como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, puede aumentar el metabolismo del bazedoxifeno y provocar un descenso de las concentraciones sistémicas de dicho fármaco. La reducción de la exposición al bazedoxifeno puede estar asociada a un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial (ver sección 4.4).

El metabolismo del bazedoxifeno mediado por el sistema del citocromo P450 (CYP) es escaso o nulo. El bazedoxifeno no induce ni inhibe la actividad de las principales isoenzimas del CYP y no es probable que interactúe con medicamentos administrados de forma concomitante a través de un metabolismo mediado por el CYP.

No se produjeron interacciones farmacocinéticas significativas entre el bazedoxifeno y los siguientes medicamentos: ibuprofeno, atorvastatina, azitromicina o un antiácido con aluminio e hidróxido de magnesio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

EC/BZA solamente está indicado en las mujeres postmenopáusicas, y está contraindicado en las mujeres embarazadas o con posibilidad de quedarse embarazadas (ver sección 4.3). No existen datos sobre el uso de EC/BZA en mujeres embarazadas. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con EC/BZA, éste se debe suspender de inmediato.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en relación con una exposición accidental del feto a los estrógenos no indican efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

En los estudios realizados en conejos, el bazedoxifeno en monoterapia ha mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

Lactancia

EC/BZA está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si el bazedoxifeno se excreta en la leche materna. Se han identificado cantidades de estrógenos detectables en la leche de madres en tratamiento con EC. La administración de estrógenos a madres lactantes ha mostrado reducir la cantidad y la calidad de la leche.

Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción con la combinación de EC/BZA.

Los estudios realizados con bazedoxifeno en ratas han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EC/BZA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

En ensayos clínicos con bazedoxifeno en monoterapia se notificó la aparición de somnolencia como reacción adversa, por lo que se debe advertir a los pacientes sobre el posible efecto en la conducción y el uso de máquinas.

Se han producido notificaciones post-comercialización de síntomas visuales, tales como alteración de la agudeza visual y visión borrosa, en pacientes que recibían bazedoxifeno en monoterapia. Si aparecen dichos síntomas, las pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas que requieran una percepción visual precisa hasta que los síntomas se hayan resuelto o hasta que el médico considere que pueden hacerlo de forma segura.

4.8 Reacciones adversas

Resumen de las características de seguridad

La reacción adversa que se notificó con mayor frecuencia fue el dolor abdominal, que afectó a más del 10% de las pacientes de los ensayos clínicos.

Se pueden producir acontecimientos tromboembólicos venosos graves en raras ocasiones (menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas con la combinación de EC/BZA (n = 3.168) en ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas se clasificaron como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Candidiasis vulvovaginal		
Trastornos vasculares				Acontecimientos tromboembólicos venosos (tales como embolia pulmonar, trombosis de vena retiniana, trombosis venosa profunda y tromboflebitis)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Estreñimiento, diarrea, náuseas		
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Exploraciones complementarias		Triglicéridos elevados en sangre		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Riesgo de cáncer de mama

Varios estudios ponen de manifiesto el riesgo de cáncer de mama asociado al uso de estrógenos solos. El aumento del riesgo de las usuarias de estrógenos solos es menor que el observado en las pacientes tratadas con combinación de estrógenos y progestágenos. El grado de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4). A continuación, se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

Grupo tratado con estrógenos solos en el estudio WHI de EEUU - riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo con placebo durante 5 años	Cociente de riesgos e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1.000 pacientes tratadas con estrógenos solos durante 5 años (IC del 95%)
Estrógenos conjugados solos			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

*Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca se habían sometido a una THS durante un periodo de 5 años (50-54 años)*	Cociente de riesgos	Casos adicionales por cada 1.000 pacientes tratadas con THS después de 5 años
Estrógenos solo			
50	13,3	1,2	2,7

* Obtenido a partir de la tasa de incidencia basal en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 10 años de tratamiento en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca se habían sometido a una THS durante un periodo de 10 años (50-59 años)*	Cociente de riesgos	Casos adicionales por cada 1.000 pacientes tratadas con THS después de 10 años
Estrógenos solo			
50	26,6	1,3	7,1

* Obtenido a partir de la tasa de incidencia basal en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo aproximado de cáncer endometrial es de 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no utilizan una THS.

La administración de una THS que contenga únicamente estrógenos aumenta el riesgo de cáncer endometrial, por lo que no se recomienda su empleo en las mujeres con útero (ver sección 4.4). Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer endometrial observado en los estudios epidemiológicos varía entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y los 65 años.

EC/BZA contiene bazedoxifeno, que reduce el riesgo de hiperplasia endometrial que puede ocurrir con el consumo de estrógenos solos (ver sección 4.4). La hiperplasia endometrial puede ser un precursor del cáncer endometrial.

Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno (promedio de edad = 66,5 años), el índice de TEV por 1.000 mujeres-años durante el periodo de estudio de 3 años fue de 2,86 en el grupo

con bazedoxifeno (20 mg) y de 1,76 en el grupo con placebo, y durante el periodo de estudio de 5 años fue de 2,34 en el grupo con bazedoxifeno (20 mg) y de 1,56 en el grupo con placebo. Tras 7 años, el índice de TEV por 1.000 mujeres-años fue de 2,06 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y de 1,36 en el grupo con placebo.

Se sabe que los estrógenos aumentan el riesgo de sufrir un TEV (ver sección 4.4). La aparición de dicha reacción es más probable durante el primer año de tratamiento. A continuación se resumen los datos del mayor ensayo aleatorizado:

Grupo con estrógenos en monoterapia de los estudios WHI - riesgo adicional de TEV durante 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo con placebo durante 5 años	Cociente de riesgos e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1.000 pacientes tratadas con estrógenos en monoterapia
Estrógenos en monoterapia por vía oral*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de ictus isquémico

El uso de estrógenos en monoterapia está asociado a un aumento del riesgo relativo de ictus isquémico en una proporción de hasta 1,5. Dicho riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, no obstante, puesto que el riesgo basal depende considerablemente de la edad, el riesgo global de ictus de las mujeres que reciben un tratamiento estrogénico aumentará con la edad (ver sección 4.4). El riesgo adicional de ictus isquémico a lo largo de cinco años de tratamiento se evaluó en el mayor ensayo aleatorizado en mujeres sin útero (WHI) de entre 50 y 59 años de edad.

Estudios WHI combinados - riesgo adicional de ictus isquémico* durante 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo con placebo durante 5 años	Cociente de riesgos e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1.000 pacientes tratadas con THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*No se diferenció entre ictus isquémico e ictus hemorrágico.

Reacciones adversas notificadas con EC y/o bazedoxifeno en monoterapia

Las reacciones adversas se clasificaron como 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 ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con EC en monoterapia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vaginitis		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Potenciación del crecimiento del meningioma benigno, enfermedad fibroquística de la mama	Aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides, urticaria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia a la glucosa	Exacerbación de la porfiria, hipocalcemia (en pacientes con una enfermedad que pueda predisponerlas a hipocalcemia grave)
Trastornos psiquiátricos		Demencia, depresión, alteración del humor, cambios en la libido	Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña, cefalea, mareo, nerviosismo	Exacerbación de la epilepsia	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares		Intolerancia a las lentes de contacto		
Trastornos cardiacos			Infarto de miocardio	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Exacerbación del asma	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Pancreatitis, colitis isquémica, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Hirsutismo, erupción, prurito, cloasma		Eritema multiforme, eritema nudoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, calambres en las piernas			

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor en la mama, dolor a la palpación de la mama, aumento del tamaño de la mama, secreción de la mama, leucorrea	Cambio en el ectropión cervical y secreción	Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias	Cambios de peso (aumento o descenso)			Aumento de la tensión arterial

Reacciones adversas observadas con bazedoxifeno en monoterapia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia		
Trastornos oculares			Trombosis de vena retiniana	Agudeza visual disminuida, visión borrosa, fotopsia, defecto del campo visual, deficiencia visual, ojo seco, edema palpebral, blefaroespasma, dolor ocular e hinchazón ocular
Trastornos cardiacos				Palpitaciones
Trastornos vasculares	Sofocos		Trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Boca seca		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria, erupción, prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares (incluye calambres en las piernas)			

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico			
Exploraciones complementarias		Triglicéridos elevados en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada		

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

Los síntomas de sobredosis de medicamentos con estrógenos en los adultos y los niños pueden incluir náuseas, vómitos, dolor mamario a la palpación, mareo, dolor abdominal, adormecimiento/fatiga; en las mujeres se puede producir hemorragia por retirada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema genitourinario y hormonas sexuales, estrógenos; combinaciones con otros fármacos; código ATC: G03CC07

Mecanismo de acción

EC/BZA combina EC y BZA, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), lo cual se define como un complejo estrogénico con selectividad tisular (TSEC). Los principios activos de los EC son fundamentalmente ésteres sulfatos de estrona, sulfatos de equilina y 17 α / β -estradiol, que sustituyen la pérdida de la producción de estrógenos en las mujeres menopáusicas y alivian los síntomas menopáusicos. Los estrógenos favorecen el crecimiento del endometrio, por lo que los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. La incorporación de bazedoxifeno, que actúa como antagonista de los receptores estrogénicos en el útero, reduce en gran medida el riesgo de hiperplasia endometrial que comporta el uso de estrógenos en las mujeres sin histerectomizar.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la combinación de EC/BZA en 4.868 mujeres postmenopáusicas que participaron en 5 ensayos fase 3. De ellas, 1.585 recibieron tratamiento con EC 0,45 mg/BZA 20 mg y 1.241

recibieron placebo. Se evaluó la exposición prolongada a la combinación de EC/BZA durante un periodo de hasta 2 años; 3.322 mujeres estuvieron expuestas a dicha combinación durante al menos 1 año, y 1.999 mujeres estuvieron expuestas durante 2 años.

Alivio de los síntomas del déficit de estrógenos y patrones de sangrado

Se obtuvo un alivio de los síntomas menopáusicos durante las primeras semanas de tratamiento. En un ensayo de 12 semanas de duración, la combinación de EC 0,45 mg/BZA 20 mg redujo significativamente el número y la intensidad de los sofocos en comparación con el placebo en las semanas 4 y 12.

En un ensayo, se notificó amenorrea en el 97% de las mujeres que recibieron EC 0,45 mg/BZA 20 mg durante los meses 10 a 12. El sangrado irregular y/o la oligometrorragia fueron notificados en el grupo con EC 0,45 mg/BZA 20 mg por el 7% de las mujeres durante los 3 primeros meses de tratamiento, y por el 3% de las mujeres durante los meses 10 a 12.

En otro ensayo, se notificó amenorrea en el 96% de las mujeres que recibieron EC 0,45 mg/BZA 20 mg durante los meses 10 a 12. El sangrado irregular y/o la oligometrorragia fueron notificados en el grupo con EC 0,45 mg/BZA 20 mg por el 8% de las mujeres durante los 3 primeros meses y por el 4% de las mujeres durante los meses 10 a 12.

Densidad mamaria

La combinación de EC 0,45 mg/BZA 20 mg mostró cambios similares en la densidad mamográfica en comparación con el placebo durante 1 año de tratamiento.

Riesgo de cáncer de mama

En un estudio observacional de nuevas usuarias de cinco grandes bases de datos de reclamaciones de seguros de EE. UU. con un tiempo de seguimiento promedio de 22 meses, la tasa de incidencia de cáncer de mama entre las usuarias de EC/BZA fue de 27,21/10.000 años-paciente (IC del 95%: 19,91; 34,51) sobre la base de 55 casos. La tasa de incidencia entre las usuarias de un tratamiento hormonal combinado de estrógenos y progestágenos fue de 36,33/10.000 años-paciente (IC del 95%: 30,42; 42,24) sobre la base de 231 casos. Se desconoce el efecto a largo plazo de EC/BZA sobre el riesgo de cáncer de mama.

Riesgo de ictus

En un estudio observacional de nuevas usuarias de cinco grandes bases de datos de reclamaciones de seguros de EE. UU. con un tiempo de seguimiento promedio de 10-11 meses, la tasa de incidencia de ictus entre las usuarias de EC/BZA fue de 14,04/10.000 años-paciente (95% CI: 1,03; 27,05) sobre la base de 15 casos. La tasa de incidencia entre las usuarias de un tratamiento hormonal combinado de estrógenos y progestágenos fue de 13,36/10.000 años-paciente (IC del 95%: 7,11; 19,61) sobre la base de 41 casos. Se desconoce el efecto a largo plazo de EC/BZA sobre el riesgo de ictus.

Efectos en la densidad mineral ósea (DMO)

En un ensayo de 1 año de duración se observó una diferencia significativa con la combinación de EC 0,45 mg/BZA 20 mg en relación con los valores basales en la DMO de la columna lumbar (+1,52%) en el mes 12, en comparación con placebo. Dicho cambio en la DMO fue similar al observado con bazedoxifeno 20 mg en monoterapia (+1,35%) e inferior al observado con la combinación de EC 0,45 mg/medroxiprogesterona 1,5 mg (+2,58%) en el mismo ensayo.

Población de edad avanzada

Del número total de mujeres en ensayos de fase 3 que recibieron EC/BZA 20 mg, el 2,4% (n = 77) tenía 65 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad ni en la eficacia entre las

mujeres de más de 65 años y las mujeres más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas de las mujeres de más edad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con EC/BZA en los diferentes grupos de la población pediátrica en el «tratamiento de los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas» (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se realizaron estudios de farmacocinética para la combinación de EC/BZA en mujeres postmenopáusicas sanas con menopausia natural o que se habían sometido a una ooforectomía bilateral.

A continuación se resumen los parámetros farmacocinéticos promedio en estado estacionario para EC y bazedoxifeno (valor basal ajustado para la estrona total), tras dosis múltiples de EC 0,45 mg/BZA 20 mg.

Parámetros farmacocinéticos promedio \pm SD en estado estacionario (n=24)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)
Bazedoxifeno	6,9 \pm 3,9	2,5 \pm 2,1	71 \pm 34
Estrona total ajustada con el valor basal	2,6 \pm 0,8	6,5 \pm 1,6	35 \pm 12

Absorción

Tras una dosis única de EC/BZA, el bazedoxifeno y la estrona total ajustada para el valor basal se absorbieron con un t_{max} aproximado de 2 horas y 8,5 horas respectivamente. Cuando se administraron dosis únicas de EC 0,625 mg/BZA 20 mg con una comida rica en grasas, la C_{max} de bazedoxifeno no se alteró, pero el área bajo la curva (AUC) aumentó aproximadamente un 25%. Los alimentos tienen un efecto escaso o nulo en la exposición de los EC.

La combinación de EC/BZA se puede administrar con o sin alimentos.

Tas la administración de BZA en monoterapia se observó un aumento lineal de las concentraciones plasmáticas de entre 0,5 mg y 120 mg para las dosis únicas y de entre 1 mg y 80 mg para las dosis múltiples diarias. La biodisponibilidad absoluta del BZA es aproximadamente del 6%.

Los EC son solubles en agua y se absorben bien desde el tracto gastrointestinal una vez liberados de la forma farmacéutica del medicamento. La proporcionalidad de la dosis de estrógenos se evaluó en dos estudios de EC. Se observaron aumentos proporcionales en función de la dosis en el AUC y la C_{max} en el intervalo de administración de 0,3 mg a 0,625 mg de EC para la aquilina total (conjugada más no conjugada), la estrona total ajustada para el valor basal, y la estrona no conjugada ajustada para el valor basal.

Distribución

No se ha estudiado la distribución de los EC y el bazedoxifeno tras la administración de la combinación de EC/BZA.

El volumen de distribución tras la administración intravenosa de una dosis de 3 mg de BZA en monoterapia es de 14,7 \pm 3,9 l/kg. El BZA se une en gran medida (98%-99%) a las proteínas plasmáticas *in vitro*, pero no se une a la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG).

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y, por lo general, se encuentran en grandes concentraciones en los órganos de actuación de la hormona sexual. Los estrógenos circulan por el torrente sanguíneo fundamentalmente unidos a la SHBG y a la albúmina.

Biotransformación

No se ha estudiado la disposición metabólica de los EC y el BZA tras la administración de la combinación de EC/BZA.

Los estrógenos circulantes se encuentran en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. El 17 β -estradiol se convierte, de forma reversible, en estrona, y ambos pueden convertirse en estriol, que es el principal metabolito en la orina. En las mujeres postmenopáusicas, una proporción considerable de los estrógenos circulantes se encuentra en forma de conjugados de sulfato, especialmente de sulfato de estrona, que actúa como depósito circulante para la formación de estrógenos más activos.

Se ha determinado la disposición metabólica de bazedoxifeno en las mujeres postmenopáusicas tras la administración de 20 mg de BZA radiomarcado por vía oral. El BZA se metaboliza ampliamente en las mujeres. Su principal vía metabólica es la glucuronidación. El metabolismo mediado por el citocromo P450 observado es escaso o nulo. El principal metabolito circulante es el bazedoxifeno-5-glucurónido. Las concentraciones de este glucurónido son aproximadamente 10 veces superiores a las de BZA inalterado en plasma.

Eliminación

Tras una dosis única de EC/BZA, la estrona (que forma parte de los EC) total ajustada para el valor basal se elimina con una semivida aproximada de 17 horas. El BZA se elimina con una semivida aproximada de 30 horas. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en la segunda semana cuando se administra una vez al día.

Los componentes de los EC, 17 β -estradiol, estrona y estriol, se excretan en la orina junto con los conjugados de glucurónido y sulfato.

El aclaramiento del BZA es de $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg cuando se administra por vía intravenosa. El BZA radiomarcado se excreta principalmente en las heces, y menos del 1% de la dosis se elimina en la orina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de EC/BZA en las mujeres de más de 75 años de edad. La farmacocinética de una dosis única de 20 mg de BZA se evaluó en un estudio en 26 mujeres postmenopáusicas sanas. En comparación con las mujeres de entre 51 y 64 años de edad ($n = 8$), el AUC aumentó, como promedio, en una proporción de 1,5 en las mujeres de entre 65 y 74 años ($n = 8$), mientras que en las mujeres de más de 75 años ($n = 8$) la proporción del aumento fue de 2,6. Este aumento se debió muy probablemente a cambios en la función hepática relacionados con la edad.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de EC/BZA en pacientes con insuficiencia renal. Los datos clínicos disponibles para el bazedoxifeno en monoterapia en mujeres con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) son limitados ($n = 5$). Se administró una dosis única de 20 mg de BZA a estas pacientes. La cantidad de BZA eliminado en la orina fue insignificante ($< 1\%$). La función renal alterada tuvo una influencia escasa o nula en la farmacocinética del bazedoxifeno.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de EC/BZA en las mujeres con alteración hepática.

Se comparó la disposición de una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno en mujeres con insuficiencia hepática (clases A [n = 6], B [n = 6] y C [n = 6] según la clasificación de Child-Pugh) y en mujeres con función hepática normal (n = 18). Como promedio, las mujeres con insuficiencia hepática mostraron un aumento del AUC 4,3 veces mayor en comparación con los controles. No existen más evaluaciones de la seguridad ni de la eficacia en las mujeres con insuficiencia hepática. Por tanto, el uso de EC/BZA en esta población está contraindicado (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Índice de masa corporal (IMC)

En un estudio farmacocinético (n = 24), el IMC parece que tuvo poco efecto sobre la exposición sistémica a EC y BZA.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad ni deterioro de la fertilidad con la combinación de EC/BZA. Los siguientes datos se basan en los resultados de los estudios con bazedoxifeno.

En estudios de carcinogenicidad de 6 meses de duración con ratones transgénicos se produjo un aumento de la incidencia de tumores ováricos de células de la granulosa benignos en ratones hembra a las que se les administraron 150 o 500 mg/kg/día. La exposición sistémica (AUC) a bazedoxifeno en estos grupos fue 35 y 69 veces mayor que la experimentada por las mujeres postmenopáusicas que recibieron 20 mg/día durante 14 días.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con ratas se observó un aumento de la incidencia de los tumores ováricos de células de la granulosa benignos en ratas hembra con concentraciones en la dieta del 0,03% y el 0,1%. La exposición sistémica (AUC) a bazedoxifeno en estos grupos fue 2,6 y 6,6 veces mayor que la observada en las mujeres postmenopáusicas que recibieron 20 mg/día durante 14 días.

La observación de tumores ováricos de células de la granulosa benignos en ratones y ratas hembra tratadas con bazedoxifeno es un efecto de clase de los SERM, que guarda relación con su farmacología en roedores cuando reciben tratamiento durante su vida reproductiva, cuando sus ovarios son funcionales y sensibles a la estimulación hormonal.

El bazedoxifeno provocó nefropatías específicas de ratas macho (nefrocalcinosis corticomedular y nefropatía progresiva crónica espontánea aumentada) y adenomas y carcinomas relacionados con índices de exposición de entre 0,05 y 4 veces superiores, y proporciones de dosis de aproximadamente entre 0,6 y 22 veces superiores a las de la dosis clínica de 20 mg, tomando como base el área de superficie (mg/m²). Estos resultados se consideran específicos de ratas y cabe suponer que no son aplicables a los seres humanos. Se observaron carcinomas renales en un estudio de eficacia ósea de 18 meses de duración en monos *cynomolgus* ovariectomizados de edad avanzada con índices de exposición de entre 0,05 y 16,3 veces superiores, y proporciones de dosis de aproximadamente entre 0,2 y 24 veces superiores a las de la dosis clínica de 20 mg, tomando como base el área de superficie (mg/m²). Se sabe que estos tumores se producen en primates no humanos de edad avanzada y se consideraron espontáneos en los monos de edad avanzada e irrelevantes para los humanos.

El BZA no fue genotóxico ni mutagénico en una batería de pruebas, entre ellas, el ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana, el ensayo *in vitro* de mutación directa de células de mamífero en el locus de la timidina-quinasa (TK+/-) en células de linfoma murino L5178Y, el ensayo *in vitro* de anomalía cromosómica en células ováricas de hámster chino (OHC) y el ensayo *in vivo* de los micronúcleos del ratón.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva ni de deterioro de la fertilidad con EC/BZA. Los siguientes datos se basan en los resultados de los estudios con BZA.

En estudios con BZA realizados en conejos se observaron casos de aborto y un aumento de la incidencia de anomalías cardíacas (defecto del tabique ventricular) y del sistema óseo (retrasos en la osificación, deformación o alineación incorrecta de los huesos, principalmente de la columna vertebral y del cráneo) en el feto con dosis tóxicas para la madre $\geq 0,5$ mg/kg/día (1,5 veces la exposición en seres humanos). La administración de BZA a ratas en dosis tóxicas para la madre ≥ 1 mg/kg/día ($\geq 0,4$ veces la dosis en seres humanos tomando como base el área de superficie corporal) produjo una disminución del número de fetos vivos y/o reducciones de los pesos corporales de los fetos. No se observaron anomalías en el desarrollo del feto.

Se administraron dosis diarias de entre 0,3 y 30 mg/kg (entre 0,15 y 14,6 veces la dosis en seres humanos tomando como base el área de superficie corporal, en mg/m² [la dosis de 20 mg/kg en seres humanos es de 12,3 mg/m²]) a ratas hembras antes y durante el apareamiento con machos sin tratar. Tanto los ciclos estrales como la fertilidad se vieron afectados negativamente en todos los grupos de hembras tratadas con bazedoxifeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido de estrógenos conjugados

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Celulosa en polvo
Hipromelosa 2208 (100.000 mPa·s) (E464)
Estearato de magnesio
Fosfato de calcio

Recubrimiento del relleno inerte

Sacarosa
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Hipromelosa 2910 (6 mPa·s) (E464)
Hipromelosa 2910 (15 mPa·s) (E464)
Macrogol (400)

Recubrimiento activo del bazedoxifeno

Sacarosa
Hipromelosa 2910 (3 mPa·s) (E464)
Monopalmitato de sacarosa
Ácido ascórbico

Recubrimiento coloreado

Hipromelosa 2910 (6 mPa·s) (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (400)
Óxido de hierro rojo (E172)

Recubrimiento transparente

Hidroxietilcelulosa
Povidona (E1201)
Polidextrosa (E1200) (contiene glucosa y sorbitol)
Maltitol líquido
Poloxámero 188

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Hipromelosa 2910 (6 mPa·s)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Una vez abierta la bolsa del blíster, utilizar en un plazo de 60 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Aclar/PVC que contiene 28 comprimidos de liberación modificada. Cada blíster está precintado en un sobre de aluminio con un absorbente de oxígeno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

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/1/14/960/001

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

Fecha de la primera autorización: 16 de diciembre de 2014

Fecha de la última renovación: 11 de noviembre de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2023

PRECIOS AUTORIZADOS:

Duavive[®] 0,45 mg/20mg - 28 comprimidos: P.V.L. = 22,04 €; P.V.P. = 33,08 €; P.V.P.-iva = 34,41 €.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y PRESTACIÓN:

Cupón precinto diferenciado - Aportación reducida - Medicamento financiado por el S.N.S.

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