

**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), 59,8 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y 0,2 mg de maltitol líquido.

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 también sección 4.4).

La dosis recomendada de DUAVIVE es de 0,45 mg de estrógenos conjugados (EC) y 20 mg de bazedoxifeno 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

### *Población de edad avanzada*

DUAVIVE 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/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 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 DUAVIVE en la población pediátrica.

## Forma de administración

Vía oral.

DUAVIVE 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.
- El uso de DUAVIVE solamente está indicado en las mujeres postmenopáusicas; las mujeres en edad fértil no deben tomarlo (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 DUAVIVE 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 DUAVIVE no deben tomar progestágenos, otros estrógenos ni moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM).

DUAVIVE no se ha estudiado en el tratamiento de la menopausia prematura.

### Exploración y seguimiento médicos

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con DUAVIVE, 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 advertencias 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 de diagnóstico por la imagen adecuadas, 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 DUAVIVE, 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 DUAVIVE no deben tomar otros estrógenos, ya que esto puede aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial.

La incorporación de bazedoxifeno a DUAVIVE 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 sugieren un posible aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman estrógenos solos, que está relacionado con la duración del tratamiento.

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, sustancialmente inferior al observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8). El aumento del riesgo se hace evidente tras pocos años de consumo, pero los valores basales se recuperan a los pocos años (cinco, a lo sumo) de interrumpir el tratamiento.

Se desconoce el efecto de DUAVIVE en el riesgo de cáncer de mama.

### Cáncer ovárico

El cáncer ovárico es mucho menos común que el cáncer de mama. El uso de estrógenos solos durante periodos prolongados (de entre 5 y 10 años como mínimo) se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cáncer ovárico (ver sección 4.8).

Se desconoce el efecto de DUAVIVE 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/bazedoxifeno (ver sección 4.8). En caso de aparición o sospecha de un acontecimiento de TEV, se debe suspender DUAVIVE 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. DUAVIVE 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/m<sup>2</sup>), 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 DUAVIVE 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 DUAVIVE 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 trombotica 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 DUAVIVE de inmediato. Se debe indicar a las pacientes que consulten a sus médicos inmediatamente cuando detecten 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).

Se desconoce el efecto de DUAVIVE en el riesgo de ictus.

En caso de aparición o sospecha de un ictus, se debe suspender DUAVIVE 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 DUAVIVE.
- Se espera un aumento de la concentración de los componentes estrogénicos circulantes de DUAVIVE, 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/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 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 DUAVIVE si se produce una recidiva.
- Se han notificado casos (<1%) de colecistitis en ensayos clínicos con la combinación de EC/bazedoxifeno. 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).
- 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 DUAVIVE en el riesgo de demencia.

DUAVIVE contiene lactosa, sacarosa, glucosa (en forma de polidextrosa y maltitol líquido) y sorbitol (en forma de polidextrosa). Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con DUAVIVE. A continuación se resumen los resultados de los estudios de interacciones con EC o bazedoxifeno.

##### Estrógenos conjugados

El uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizantes de fármacos, en concreto del citocromo P450, como los anticonvulsivos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y los antiinfecciosos (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.

Los inhibidores del CYP3A4, tales como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el zumo de pomelo pueden elevar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y producir reacciones adversas.

## Bazedoxifeno

El bazedoxifeno es metabolizado por la enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) en el intestino y el hígado (ver sección 5.2). El uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas 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. Si se produce sangrado intermenstrual u oligometrorragia tras un tiempo de tratamiento, o persiste una vez interrumpido éste, se debe investigar el origen, que puede incluir una biopsia endometrial para descartar una neoplasia maligna de endometrio (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. Teniendo en cuenta las características *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas del bazedoxifeno, es poco probable que se produzcan interacciones con warfarina, digoxina y diazepam.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

DUAVIVE 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 DUAVIVE en mujeres embarazadas. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con DUAVIVE, 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

DUAVIVE 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/bazedoxifeno.

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 DUAVIVE 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

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

El acontecimiento adverso 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/bazedoxifeno (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	

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
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. Cualquier aumento del riesgo de las usuarias de estrógenos solos es sustancialmente 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 los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

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

Estudio *Million women study* (grupo con estradiol) - riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que nunca se habían sometido a una THS durante un periodo de 5 años*	Cociente de riesgos <sup>#</sup>	Casos adicionales por cada 1.000 pacientes tratadas con estrógenos en monoterapia durante 5 años (IC del 95%)
Estradiol solo			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

\* Obtenido a partir de la tasa de incidencia basal en los países desarrollados.

<sup>#</sup> Cociente de riesgos global. El cociente de riesgos no es constante, pero aumentará a medida que aumente la duración del tratamiento.

##### 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.

DUAVIVE 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 ovárico

La administración durante periodos prolongados de una THS que contenga únicamente estrógenos se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cáncer ovárico. En el *Million Women Study*, el uso de una THS durante 5 años dio lugar a 1 caso adicional por cada 2.500 pacientes tratadas.

### 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	

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
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			
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	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia			
Trastornos oculares				Trombosis de la vena retiniana	
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

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de aparición de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares (incluye calambres en las piernas)				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico			
Exploraciones complementarias		Triglicéridos elevados en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada			

#### Experiencia post-comercialización

Se han producido notificaciones post-comercialización de acontecimientos oculares distintos de la trombosis de vena retiniana, en pacientes que recibían bazedoxifeno en monoterapia. En dichas notificaciones se incluyen agudeza visual disminuida, visión borrosa, fotopsia, defecto del campo visual, alteración visual, ojo seco, edema palpebral, blefaroespasma, dolor de ojo e hinchazón ocular. La naturaleza subyacente de estos acontecimientos es dudosa. Si se producen síntomas oculares, se debe aconsejar a las pacientes que consulten a un médico.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9 Sobredosis**

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis de DUAVIVE, por lo que el tratamiento debe ser sintomático.

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: **no se ha asignado aún**, código ATC: **no se ha asignado aún**

## Mecanismo de acción

DUAVIVE combina EC y bazedoxifeno, 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  $17\alpha/\beta$ - 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 hysterectomizar.

## Información de ensayos clínicos

### *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/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 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 95% de las mujeres que recibieron EC 0,45 mg/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 20 mg por el 6% de las mujeres durante los 3 primeros meses de tratamiento y por el 5% de las mujeres durante los meses 10 a 12.

### *Densidad mamaria*

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

### *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/bazedoxifeno 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*

La combinación de EC/bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres de 75 años o más de edad. Del número total de mujeres en ensayos de fase 3 que recibieron EC/bazedoxifeno 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 DUAVIVE 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).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Se realizaron estudios de farmacocinética para la combinación de EC/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 20 mg.

<b>Parámetros farmacocinéticos promedio <math>\pm</math> SD en estado estacionario (n=24)</b>			
	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	AUC <sub>0-24</sub> (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/bazedoxifeno, 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/bazedoxifeno 20 mg con una comida rica en grasas, la  $C_{max}$  de bazedoxifeno no se alteró, pero el AUC aumentó aproximadamente un 25%. Los alimentos tienen un efecto escaso o nulo en la exposición de los EC.

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

Tras la administración de bazedoxifeno 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 bazedoxifeno 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/bazedoxifeno.

El volumen de distribución tras la administración intravenosa de una dosis de 3 mg de bazedoxifeno en monoterapia es de 14,7  $\pm$  3,9 l/kg. Bazedoxifeno 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 bazedoxifeno tras la administración de la combinación de EC/bazedoxifeno.

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes se encuentran en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. El 17 $\beta$ -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 bazedoxifeno radiomarcado por vía oral. El bazedoxifeno 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 bazedoxifeno inalterado en plasma.

### Eliminación

Tras una dosis única de EC/bazedoxifeno, la estrona (que forma parte de los EC) total ajustada para el valor basal se elimina con una semivida aproximada de 17 horas. Bazedoxifeno 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 $\beta$ -estradiol, estrona y estriol, se excretan en la orina junto con los conjugados de glucurónido y sulfato.

El aclaramiento del bazedoxifeno es de  $0,4 \pm 0,1$  l/h/kg cuando se administra por vía intravenosa. El bazedoxifeno 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/bazedoxifeno en las mujeres de más de 75 años de edad. La farmacocinética de una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno 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/bazedoxifeno en pacientes con insuficiencia renal. Los datos clínicos disponibles para el bazedoxifeno 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 bazedoxifeno a estas pacientes. La cantidad de bazedoxifeno 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/bazedoxifeno 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/bazedoxifeno en esta población está contraindicado (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad ni deterioro de la fertilidad con la combinación de EC/bazedoxifeno. 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 produjo nefrocalcinosis corticomedular y potenció la nefropatía progresiva crónica (NPC) espontánea en las ratas macho. Los parámetros urinarios sufrieron alteraciones patológicas. En estudios a largo plazo se observaron tumores renales (adenomas y carcinomas) con todas las dosis ensayadas, muy probablemente como consecuencia de dicha afectación renal crónica. Ya que la nefropatía progresiva crónica y la nefrocalcinosis corticomedular son nefropatías específicas más probables de la rata, cabe suponer que estos resultados no son aplicables a los seres humanos. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, la administración de bazedoxifeno a ratas por vía oral en la dieta, en dosis del 0%, 0,003%, 0,01%, 0,03% o 0,1%, produjo índices de exposición entre 0,05 y 4 veces superiores en los machos y entre 0,26 y 6,61 veces superiores en las hembras, respectivamente. Además, tomando como base el área de superficie ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), dichas proporciones de dosis produjeron exposiciones aproximadas entre 0,6 y 22 veces superiores a las de la dosis clínica de 20 mg en los machos y entre 1,0 y 29 veces superiores en las hembras.

Se observaron carcinomas renales en un estudio de eficacia ósea, de 18 meses de duración, en monos cynomolgus ovariectomizados de edad avanzada. Estos tumores se consideran carcinomas de células renales espontáneos que se producen en primates no humanos de edad avanzada y no es probable que se puedan aplicar a los seres humanos. El bazedoxifeno administrado a monos por vía oral en dosis de 0; 0,2; 0,5; 1; 5 o 25 mg/kg/día produjo índices de exposición entre 0,05 y 16,3 veces superiores a los de la dosis clínica de 20 mg, y proporciones de dosis aproximadamente entre 0,2 y 24 veces superiores a las de la dosis clínica de 20 mg, tomando como base el área de superficie ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Bazedoxifeno 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/bazedoxifeno. Los siguientes datos se basan en los resultados de los estudios con bazedoxifeno.

En estudios con bazedoxifeno 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 bazedoxifeno a ratas en dosis tóxicas para la madre  $\geq 1$  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/m<sup>2</sup> [la dosis de 20 mg/kg en seres humanos es de 12,3 mg/m<sup>2</sup>]) 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)  
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)  
Macrogol 400

#### Recubrimiento activo del bazedoxifeno

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

### Recubrimiento coloreado

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

### Recubrimiento transparente

Hidroxietilcelulosa  
Povidona (E1201)  
Polidextrosa (E1200)  
Maltitol líquido  
Poloxámero 188

### Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)  
Alcohol isopropílico  
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 UPVC/monoclorotrifluoroetileno que contiene 28 comprimidos de liberación modificada.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Ltd  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**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: {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 de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

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

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Country Kildare  
Irlanda

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE EXTERIOR Y BOLSA DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

Estrógenos conjugados/bazedoxifeno

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lactosa, sacarosa, povidona y maltitol líquido. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos de liberación modificada

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Tragar los comprimidos enteros.**

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 de la vista y del alcance de los niños.

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

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

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

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/960/001 28 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

DUAVIVE 0.45/20 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

Estrógenos conjugados/bazedoxifeno

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada** Estrógenos conjugados/bazedoxifeno

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

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

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es DUAVIVE y para qué se utiliza**

DUAVIVE es un medicamento que contiene dos principios activos denominados estrógenos conjugados y bazedoxifeno. Los estrógenos conjugados son un medicamento que pertenece a un grupo llamado terapia hormonal sustitutiva (THS). Bazedoxifeno pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs).

DUAVIVE se emplea en mujeres postmenopáusicas que todavía tienen útero (matriz) y que llevan al menos 12 meses sin tener periodos menstruales naturales.

DUAVIVE se utiliza para:

##### Alivio de los síntomas que aparecen tras la menopausia

Durante la menopausia, se produce un descenso en la cantidad de estrógenos que produce el organismo de la mujer. Este descenso puede provocar síntomas tales como acaloramiento del rostro, el cuello y el pecho («sofocos»). DUAVIVE alivia estos síntomas tras la menopausia. Solo le recetarán este medicamento si los síntomas suponen un gran obstáculo en su vida cotidiana y si el médico determina que otros tipos de THS no son adecuados para usted.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DUAVIVE**

##### **Antecedentes médicos y revisiones frecuentes**

El uso de DUAVIVE comporta riesgos que se deben tener en cuenta a la hora de decidir si se desea comenzar a tomarlo o si desea continuar con su administración.

No existe experiencia en el tratamiento con DUAVIVE de mujeres con menopausia prematura (causada por una insuficiencia ovárica o una intervención quirúrgica).

Antes de empezar a tomar este medicamento, su médico le preguntará sobre sus antecedentes médicos personales y familiares. Es posible que su médico decida realizarle una exploración física. En caso necesario o si tiene alguna preocupación concreta, podría incluir una exploración mamaria y/o una exploración interna. Informe a su médico si tiene alguna enfermedad o problema médico.

Una vez iniciado el tratamiento con este medicamento, debe acudir al médico para someterse a revisiones frecuentes (al menos una vez al año). Durante estas revisiones, comente con el médico los beneficios y los riesgos de seguir con DUAVIVE. Es aconsejable:

- someterse a pruebas de diagnóstico de enfermedades mamarias y frotis cervicales de manera regular, según lo recomendado por el médico,
- realizar exploraciones mamarias frecuentes para detectar posibles cambios, tales como hoyuelos en la piel, cambios en los pezones o nódulos visibles o palpables.

### **No tome DUAVIVE**

- Si es alérgico a los estrógenos conjugados, al bazedoxifeno o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene o ha tenido alguna vez cáncer de mama o si existen sospechas de que lo tenga.
- Si tiene o ha tenido alguna vez cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer de la mucosa del útero (endometrio) o si existen sospechas de que lo tenga.
- Si ha sufrido recientemente un sangrado vaginal de causa desconocida.
- Si sufre un engrosamiento excesivo de la mucosa del útero (hiperplasia endometrial) que no le están tratando.
- Si tiene o ha tenido alguna vez un coágulo sanguíneo en una vena (trombosis), por ejemplo, en las piernas (trombosis venosa profunda), los pulmones (embolia pulmonar) o los ojos.
- Si sufre alguna alteración de la coagulación de la sangre (como déficit de proteína C, de proteína S o de antitrombina).
- Si tiene o ha tenido recientemente alguna enfermedad causada por la presencia de coágulos sanguíneos en las arterias, como ataque al corazón, ictus o angina.
- Si tiene o ha tenido alguna vez una enfermedad del hígado y sus pruebas de función hepática no han recuperado los valores normales.
- Si está embarazada o podría quedarse todavía embarazada, o se encuentra dando el pecho.
- Si sufre un problema sanguíneo raro llamado porfiria, que se transmite de padres a hijos (hereditario).

Si tiene dudas acerca de alguno de los puntos anteriores, **consulte a su médico** antes de tomar este medicamento.

Si alguna de las enfermedades anteriores aparece por primera vez mientras toma este medicamento, deje de tomarlo enseguida y consulte a su médico de inmediato.

### **Advertencias y precauciones**

Indique a su médico si alguna vez ha tenido alguno de los problemas siguientes, ya que podrían reaparecer o empeorar durante el tratamiento con DUAVIVE. En caso afirmativo, deberá acudir al médico con más frecuencia para someterse a revisiones:

- fibroides en el interior del útero
- crecimiento de la mucosa del útero fuera del útero (endometriosis) o antecedentes de crecimiento excesivo de la mucosa del útero (hiperplasia endometrial)
- un mayor riesgo de presentar coágulos sanguíneos (ver «Coágulos sanguíneos en una vena [trombosis]»)
- un mayor riesgo de padecer un cáncer sensible a los estrógenos (como tener una madre, una hermana o una abuela que haya padecido un cáncer de mama)
- tensión arterial alta
- una alteración en el hígado, como un tumor de hígado benigno
- diabetes
- piedras en la vesícula biliar

- migraña o dolores de cabeza intensos
- una enfermedad rara del sistema inmunitario que afecta a numerosos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico, LES)
- convulsiones (epilepsia)
- asma
- una enfermedad que afecta a la membrana del tímpano y a la audición (otosclerosis)
- una concentración elevada de grasa en la sangre (triglicéridos)
- retención de líquidos ocasionada por problemas cardíacos o renales

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Deje de tomar DUAVIVE y consulte a un médico de inmediato**

Si observa alguna de las afecciones siguientes:

- alguna de las enfermedades mencionadas en la sección «No tome DUAVIVE»
- amarilleamiento de la piel o de parte blanca de los ojos (ictericia), ya que pueden ser signos de una enfermedad hepática
- una gran elevación de la tensión arterial (los síntomas pueden ser dolor de cabeza, cansancio, mareo)
- dolores de cabeza seudomigrañosos que aparecen por primera vez
- si se queda embarazada
- si observa signos de un coágulo sanguíneo, tales como hinchazón dolorosa y enrojecimiento de las piernas, dolor en el pecho repentino o dificultad para respirar. Para obtener más información, ver «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)»

### **DUAVIVE y cáncer**

#### ***Engrosamiento excesivo de la mucosa del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer de la mucosa del útero (cáncer endometrial)***

Este medicamento contiene dos principios activos, estrógenos conjugados y bazedoxifeno, y se utiliza para tratar a mujeres con útero.

Cuando tome DUAVIVE no tome otros estrógenos, ya que esto podría aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial.

Si sufre un sangrado vaginal inesperado, **se debe poner en contacto con su médico lo antes posible.**

#### ***Cáncer de mama***

Los datos sugieren la posibilidad de que el riesgo de cáncer de mama aumente con la administración de una THS a base únicamente de estrógenos. El aumento del riesgo depende de la duración de la THS y se hace evidente a los pocos años. No obstante, los valores normales se recuperan a los pocos años (5 como máximo) después de interrumpir el tratamiento. En las mujeres que usan una THS a base únicamente de estrógenos durante 5 años, el aumento del riesgo de cáncer de mama observado es escaso o nulo.

Se desconoce el efecto de DUAVIVE en el riesgo de cáncer de mama.

**Realice exploraciones mamarias con regularidad. Consulte a su médico lo antes posible si nota algún cambio,** tales como:

- hoyuelos en la piel
- cambios en el pezón
- nódulos visibles o palpables



### ***Cáncer ovárico***

El cáncer ovárico es raro. Se ha comunicado un ligero aumento del cáncer ovárico en las mujeres que toman una THS durante un periodo mínimo de entre 5 y 10 años.

En el caso de las mujeres de entre 50 y 69 años de edad que no toman una THS, se diagnosticará cáncer ovárico en un promedio de unas 2 mujeres de cada 1.000 durante un periodo de 5 años. En el caso de las mujeres que han tomado una THS durante 5 años, se producirán entre 2 y 3 casos por cada 1.000 pacientes (es decir, hasta 1 caso adicional). Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Se desconoce el efecto de DUAVIVE en el riesgo de cáncer ovárico.

### **DUAVIVE y el corazón o la circulación**

#### ***Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)***

DUAVIVE puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos.

La monoterapia (tratamiento con un solo medicamento) con estrógenos o bazedoxifeno aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos en las venas (también denominados trombosis venosa profunda o TVP), especialmente durante el primer año de tratamiento con estos medicamentos.

Los coágulos sanguíneos pueden ser graves, y si alguno se desplaza hasta los pulmones, puede provocar dolor en el pecho, dificultad para respirar, colapso o incluso la muerte.

La probabilidad de que se forme un coágulo sanguíneo en las venas aumenta con la edad y en los siguientes casos. Informe a su médico si se encuentra en alguno de ellos:

- si no es capaz de caminar durante mucho tiempo a causa de una intervención de cirugía mayor, una lesión o una enfermedad (vea también la sección 3 si necesita someterse a una intervención quirúrgica)
- si sufre sobrepeso grave (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>)
- si tiene algún problema de coagulación de la sangre que precisa tratamiento a largo plazo con medicamentos empleados para prevenir los coágulos sanguíneos
- si algún familiar cercano tiene o ha tenido un coágulo sanguíneo en la pierna, el pulmón u otro órgano
- si sufre lupus eritematoso sistémico (LES)
- si padece cáncer

**Si se encuentra en alguno de los casos anteriores**, consulte a su médico para saber si debe tomar este medicamento.

#### ***Enfermedad cardíaca (ataque al corazón)***

No existen indicios de que la THS prevenga los ataques al corazón. Los datos de ensayos controlados aleatorizados revelaron que no había un aumento del riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en mujeres histerectomizadas (mujeres a las que se les ha extirpado el útero) que tomaban estrógenos en monoterapia.

#### ***Ictus***

El riesgo de sufrir un ictus es unas 1,5 veces mayor en las mujeres tratadas con THS que en las mujeres que no la toman. La cifra de casos adicionales de ictus derivados de la toma de THS aumentará con la edad.

En el caso de las mujeres que se encuentran en la quinta década de su vida y no toman THS, se prevé que un promedio de 8 de cada 1.000 sufrirán un ictus a lo largo de un periodo de 5 años. En el caso de las mujeres que se encuentran en la quinta década de su vida y toman THS, se producirán 11 casos por cada 1.000 mujeres tratadas (es decir, 3 casos adicionales).

Se desconoce el efecto de DUAVIVE en el riesgo de ictus.

Otros factores que pueden aumentar el riesgo de ictus son:

- el envejecimiento
- la tensión arterial alta
- el tabaquismo
- la ingestión de un exceso de alcohol
- el latido cardíaco irregular

Si le preocupa alguno de estos factores, consulte a su médico para saber si debe tomar este medicamento.

### **Otras enfermedades**

Si tiene alguna de las siguientes enfermedades, es posible que su médico quiera realizarle un seguimiento:

- problemas en los riñones
- un alto nivel previo de grasa en la sangre (triglicéridos)
- problemas en el hígado
- asma
- convulsiones (epilepsia)
- migraña
- lupus eritematoso sistémico (LES - una enfermedad rara del sistema inmunitario que puede afectar a numerosos órganos del cuerpo)
- retención de líquidos

El tratamiento estrogénico no previene la pérdida de memoria. Algunos datos muestran un aumento del riesgo de pérdida de memoria en mujeres que comienzan un tratamiento estrogénico después de los 65 años. Pida consejo a su médico.

### **Toma de DUAVIVE con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta sin receta, los medicamentos a base de plantas y otros productos naturales.

Otros medicamentos pueden influir en los efectos de DUAVIVE, o DUAVIVE puede afectar a otros medicamentos. En especial, informe a su médico si está tomando:

- un anticonvulsivo (empleado en el tratamiento de la epilepsia, por ejemplo, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina)
- un antiinfeccioso (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, eritromicina, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, itraconazol)
- medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

### **Toma de DUAVIVE con bebidas**

No tome este medicamento con pomelo ni con zumo de pomelo, ya que la posibilidad de efectos adversos podría aumentar.

### **Embarazo y lactancia**

Este medicamento sólo está destinado a mujeres postmenopáusicas. No tome este medicamento si está embarazada o cree que podría estar embarazada. No tome este medicamento si está dando el pecho.

## **Conducción y uso de máquinas**

DUAVIVE no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Si nota somnolencia después de tomar este medicamento, debe evitar conducir y manejar máquinas.

Se ha comunicado la aparición de problemas relacionados con la vista, tales como visión borrosa, asociados a la toma de bazedoxifeno, uno de los componentes de este medicamento. Si esto sucede, debe evitar conducir y manejar máquinas hasta que su médico le diga que es seguro hacerlo.

## **DUAVIVE contiene lactosa, sacarosa, polidextrosa y maltitol líquido**

Este medicamento contiene lactosa (en forma de monohidrato), sacarosa, glucosa (en la polidextrosa y el maltitol líquido) y sorbitol (en la polidextrosa) (tipos de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar DUAVIVE**

Su médico tratará de recetarle la dosis más baja necesaria para tratar su síntoma, durante el periodo más breve posible. Consulte a su médico si cree que dicha dosis es excesiva o insuficiente.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Debe seguir tomando este medicamento durante el tiempo que su médico le indique. Para que haga efecto, este medicamento se debe tomar todos los días según lo recetado.

- La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día. El comprimido se debe tragar entero con un vaso de agua.
- El comprimido se puede tomar en cualquier momento del día, con o sin alimentos; no obstante, es aconsejable tomar el comprimido a la misma hora todos los días, ya que esto le será de ayuda para recordar que debe tomarlo.

## **Si va a someterse a una intervención quirúrgica**

Si va a someterse a una intervención quirúrgica, informe a su médico de que está tomando DUAVIVE. Es posible que deba suspender la toma de DUAVIVE entre 4 y 6 semanas antes de la intervención, con el fin de reducir el riesgo de coágulos sanguíneos (ver sección 2, Coágulos sanguíneos en una vena). Pregunte a su médico cuándo puede volver a tomar este medicamento.

## **Si toma más DUAVIVE del que debe**

Llame a su médico o farmacéutico.

Si toma demasiados comprimidos puede tener náuseas o vómitos. Puede sentir dolor mamario a la palpación, mareo, dolor abdominal, adormecimiento/fatiga o sufrir sangrado vaginal durante un período corto.

## **Si olvidó tomar DUAVIVE**

Si olvidó tomar un comprimido, tómelo tan pronto como lo recuerde. No obstante, si ya es casi la hora de tomar el siguiente comprimido, sátese el comprimido que olvidó y tome solo el próximo que le toque. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con DUAVIVE**

Si decide dejar de tomar este medicamento antes de terminar el ciclo de tratamiento recetado, hable primero con su médico.

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

**Interrumpa el tratamiento con DUAVIVE y consulte a un médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:**

**Poco frecuentes** (pueden afectar a 1 persona de cada 100):

- Si presenta signos de coágulo sanguíneo, tales como hinchazón dolorosa y enrojecimiento de las piernas, dolor en el pecho repentino o dificultad para respirar, pérdida de visión, dolor e hinchazón de los ojos, especialmente si son repentinos.
- Si empieza a tener dolores de cabeza pseudomigrañosos, o intensos.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 persona de cada 1.000):

- Reacción alérgica intensa - los síntomas pueden incluir sibilancia (sonido silbante que se produce al respirar) repentina y dolor u opresión en el pecho, hinchazón de párpados, cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para respirar y colapso.
- Si presenta hinchazón de ojos, nariz, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para respirar, mareo intenso o desfallecimiento, erupción cutánea (síntomas de angioedema).
- Si presenta síntomas de pancreatitis, que pueden incluir dolor intenso de la parte superior del abdomen que puede extenderse a la espalda, acompañado de hinchazón abdominal, fiebre, náuseas y vómitos.
- Aparición brusca de dolor abdominal y evacuación de sangre roja y brillante en las heces, con o sin diarrea, a causa de un bloqueo repentino de una arteria que abastece a los intestinos (colitis isquémica).
- Ataque al corazón - los síntomas suelen ser dolor, incluyendo dolor en el pecho que se extiende a la mandíbula, cuello y parte superior del brazo. Además del dolor, se puede sentir sudoroso, fatigado, con náuseas, y sufrir dificultad al respirar y pérdida de conocimiento.

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10.000):

- Si sufre una gran elevación de la tensión arterial (los síntomas pueden ser dolor de cabeza, cansancio, mareo).
- Eritema multiforme: los síntomas pueden consistir en erupción cutánea con manchas entre rojas y rosadas especialmente en las palmas de las manos o las plantas de los pies, que pueden ampollarse. Es posible que tenga también úlceras en la boca, los ojos o los genitales, y fiebre.

#### **Otros efectos adversos**

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

- Dolor abdominal (dolor de estómago).

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10):

- Espasmos musculares (incluyendo calambres en las piernas).
- Estreñimiento.
- Diarrea.
- Náuseas.
- Candidiasis (infección vaginal por hongos).
- Aumento del nivel de triglicéridos (sustancias grasas en la sangre).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 persona de cada 100):

- Enfermedad de la vesícula biliar (por ejemplo, piedras en la vesícula biliar, inflamación de la vesícula biliar (colecistitis)).

Los siguientes efectos adversos se han observado con el uso tanto de estrógenos conjugados y/o bazedoxifeno (los principios activos de este medicamento) en monoterapia, y se pueden producir asimismo con este medicamento.

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

- Sofocos.
- Calambres musculares.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 persona de cada 10):

- Dolor en la mama, dolor mamario a la palpación, inflamación de las mamas.
- Secreción de los pezones.
- Dolor articular.
- Hinchazón visible de la cara o los tobillos.
- Alopecia (pérdida del pelo).
- Cambios de peso (aumento o descenso).
- Aumento de las enzimas hepáticas (detectadas en pruebas de función hepática ordinarias).
- Boca seca.
- Adormecimiento.
- Habones (urticaria).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 persona de cada 100):

- Inflamación vaginal.
- Secreción vaginal.
- Erosión cervical detectada en un reconocimiento médico.
- Coágulo sanguíneo en las venas de las piernas.
- Coágulo sanguíneo en los pulmones.
- Náuseas (sensación de encontrarse mal).
- Dolor de cabeza.
- Migraña.
- Mareo.
- Cambios de humor.
- Nerviosismo.
- Depresión.
- Pérdida de memoria (demencia).
- Cambios en el apetito sexual (aumento o disminución de la libido).
- Cambio de color de la piel de la cara o de otras partes del cuerpo.
- Erupción.
- Picazón.
- Aumento del crecimiento del pelo.
- Dificultad para utilizar lentes de contacto.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 persona de cada 1.000):

- Dolor pélvico.
- Coágulo sanguíneo en una vena de la parte posterior del ojo (vena retiniana) que puede provocar la pérdida de visión.
- Cambios en el tejido mamario.
- Vómitos.
- Irritabilidad.
- Efectos en el modo en que se controlan los niveles de azúcar (glucosa) en la sangre, incluidos los niveles de glucosa aumentados en la sangre.
- Empeoramiento del asma.

- Empeoramiento de la epilepsia (convulsiones).
- Crecimiento de meningioma benigno, un tumor no canceroso de las membranas que rodean el cerebro o la médula espinal.

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10.000):

- Protuberancias rojas y dolorosas en la piel.
- Empeoramiento de la corea (un trastorno neurológico caracterizado por movimientos espasmódicos involuntarios del cuerpo).
- Aumento del tamaño de los hemangiomas hepáticos, un tumor benigno (no canceroso) del hígado.
- Niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia); con frecuencia no habrá síntomas que indiquen que tiene un nivel bajo de calcio, pero en caso de hipocalcemia grave se puede sentir cansado, habitualmente indispuesto, deprimido, y sufrir deshidratación. Estos síntomas pueden ir acompañados de dolor en los huesos y dolor abdominal. Se pueden formar piedras en el riñón y provocar dolor intenso en la región media de la espalda (cólico renal).
- Empeoramiento de la porfiria, un trastorno de la sangre raro que se transmite de padres a hijos (hereditario).

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

- Palpitaciones (percepción del latido del corazón).
- Visión borrosa y cambios leves en la visión.

### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de DUAVIVE**

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de DUAVIVE**

Los principios activos son estrógenos conjugados y bazedoxifeno. Cada comprimido contiene 0,45 mg de estrógenos conjugados y acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno.

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, sacarosa, monopalmitato de sacarosa, polidextrosa

(E1200) y maltitol líquido (ver sección 2), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, estearato de magnesio, ácido ascórbico, hipromelosa (E464), povidona (E1201), poloxámero 188, fosfato de calcio, dióxido de titanio (E171), macrogol 400, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), alcohol isopropílico y propilenglicol (E1520).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

El comprimido de liberación modificada de DUAVIVE 0,45 mg/20 mg es un comprimido de color rosa, ovalado, con la impresión «0,45/20» en una cara.

Los comprimidos se suministran en blísteres de UPVC/monoclorotrifluoroetileno que contienen 28 unidades.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido

### **Responsable de la fabricación**

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тен: +359 2 970 4333

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

**Česká Republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 6 405 328

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Ελλάδα**  
Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34914909900

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited,  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

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