

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**DUAVIVE 20 /0,45
DUAVIVE 20 /0,625
Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DUAVIVE 20 mg/0,45 mg Comprimidos Recubiertos de liberación modificada
DUAVIVE 20 mg/0,625 mg Comprimidos Recubiertos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación modificada de 20 mg/0,45 mg contiene acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno y 0,45 mg de estrógenos conjugados.
Cada comprimidos recubierto de liberación modificada de 20 mg/0,625 mg contiene acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno y 0,625 mg de estrógenos conjugados.

Para conocer el listado completo de los excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de liberación modificada.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones clínicas

DUAVIVE se indica para:

- Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos, asociados con la menopausia.
- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas con riesgo de fractura.

DUAVIVE se indica en mujeres post-menopáusicas con útero (con 12 meses desde la última menstruación).

DUAVIVE se debe administrar en las dosis efectivas mínimas y durante un tiempo coherente con los objetivos del tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer en particular. Las mujeres se deben volver a evaluar periódicamente cuando sea clínicamente apropiado (consulte la sección 4.4). La seguridad y la eficacia de DUAVIVE se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta dos años de duración (consulte las secciones 4.4 y 5.1). DUAVIVE no se ha estudiado en mujeres después de los 75 años de edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Cuando se prescribe únicamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la terapia sólo se debe considerar para mujeres con un riesgo significativo de osteoporosis y la medicación sin estrógenos deben ser considerada cuidadosamente.

Cuando se determina si administrar DUAVIVE u otros tratamientos, incluso estrógenos, para cada mujer post-menopáusica en particular se debe considerar los síntomas de la menopausia, los efectos sobre el útero y los tejidos de las mamas, y los riesgos y beneficios cardiovasculares (consulte las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y método de administración

Posología

Las mujeres que toman DUAVIVE no deben tomar progestinas, estrógenos adicionales ni moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE).

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno en mujeres post-menopáusicas

La dosis recomendada de DUAVIVE es bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,45 mg o bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,625 mg, tomada como un comprimido oral único, una vez al día.

Tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica

La dosis recomendada de DUAVIVE es bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,45 mg o bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,625 mg, tomada como un comprimido oral único, una vez al día.

DUAVIVE se puede tomar a cualquier hora del día, sin importar las comidas (consulte la sección 5.2). Los comprimidos deben ser ingeridos enteros.

Si se está administrando DUAVIVE para tratar la osteoporosis, se deben añadir suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si la ingesta diaria no es adecuada.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados en pacientes con deterioro renal. No se recomienda su administración en esta población (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Deterioro hepático

No se ha evaluado la seguridad ni eficacia de la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados en pacientes con deterioro hepático. No se recomienda su administración en esta población (consulte las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población de ancianas

Duavive no ha sido estudiado en mujeres sobre los 75 años de edad. El uso en mujeres sobre los 75 años de edad no está recomendado. (consulte las secciones 5.1 y 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Población pediátrica

DUAVIVE no se indica para su administración en poblaciones pediátricas (consulte la sección 5.1).

Método de administración

Dosis oral, con o sin alimentos.

Comprimido olvidado: Si la paciente olvida un comprimido, debe tomarla apenas lo recuerde para poder continuar el tratamiento como antes. Si la paciente olvida más de un comprimidos, solamente debe tomar la más reciente; la paciente no debe tomar el doble de la dosis habitual para compensar los comprimidos que olvidó.

4.3 Contraindicaciones

- Cáncer de mama confirmado, sospechado o antecedentes de esta patología.
- Tumores malignos dependientes estrógeno confirmado, sospechado o antecedentes de esta patología (p.ej., cáncer endometrial).
- Sangrado genital no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso activo o antecedentes de esta patología (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa retiniana).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej., proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina; consulte la sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de esta patología (p.ej., infarto de miocardio, apoplejía).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no han podido volver a la normalidad.
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes detallados en la sección 6.1.
- Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas o que estén en período de lactancia (consulte la sección 4.6).
- Porfiria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de administración

Para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, solamente se debe iniciar el tratamiento con DUAVIVE para los síntomas que afecten de manera adversa la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios al menos una vez al año y solamente se debe continuar el tratamiento mientras los beneficios superen los riesgos.

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

Exámenes médicos/seguimiento

Antes de iniciar o reanudar un tratamiento con DUAVIVE, se deben considerar los antecedentes médicos personales y familiares completos. El examen físico (incluso de la pelvis y las mamas) se debe guiar por estos y por las contraindicaciones y advertencias de administración. Durante el tratamiento, se recomiendan revisiones periódicas de una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe aconsejar a las mujeres qué cambios en sus mamas se deben informar a su médico o enfermera (consulte la sección "Cáncer de mama" a continuación). Las investigaciones, incluso las herramientas apropiadas de imágenes, p.ej., la mamografía, se deben llevar a cabo de acuerdo a las prácticas de detección actualmente aceptadas, adaptadas a las necesidades clínicas de la paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Condiciones que necesitan supervisión

Si cualquiera de las siguientes condiciones se presenta, ha ocurrido recientemente y/o se ha agravado durante el embarazo o antes del tratamiento hormonal, se debe supervisar de cerca al paciente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden reaparecer o verse agravadas durante el tratamiento con DUAVIVE, en particular:

- Leiomiomatosis uterina (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo para los trastornos trombóticos (consulte a continuación)
- Factores de riesgo para los tumores dependientes del estrógeno, p.ej., la herencia de 1^{er} grado para el cáncer de mama
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p.ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (severo)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (consulte a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Motivos para la interrupción inmediata del tratamiento

Se debe interrumpir el tratamiento en caso que se descubra una contraindicación (p.ej., tromboembolismo venoso, apoplejía) y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro en la función hepática
- Aumento importante en la presión arterial
- Nueva aparición de dolor de cabeza tipo migraña
- Embarazo

Hiperplasia y cáncer endometrial

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de cáncer endometrial en mujeres tratadas con DUAVIVE, en comparación con el placebo (consulte las secciones 4.8 y 5.1). Se ha informado la ocurrencia de hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) en un índice de aproximadamente 1% o menos en dos ensayos clínicos de DUAVIVE. Se puede presentar metrorragia y oligometrorragia durante el tratamiento. Si se presenta metrorragia u oligometrorragia después de un tiempo en tratamiento o continúa después de que se ha interrumpido el tratamiento, se debe investigar el motivo, lo que puede incluir una biopsia endometrial para excluir la posibilidad de neoplasia endometrial.

No existe evidencia de un aumento del riesgo de cáncer endometrial o proliferación endometrial al ingerir bazedoxifeno solo, uno de los componentes activos de la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados.

Cuando se administran estrógenos solos durante largos períodos en mujeres con útero intacto, aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma. El riesgo informado de cáncer endometrial entre consumidoras de estrógeno sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en las no consumidoras, y parece dependiente de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. Las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

mujeres que toman DUAVIVE no deben tomar estrógenos adicionales, ya que esto aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial.

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con DUAVIVE (consulte las secciones 4.8 y 5.1).

No existe evidencia de un aumento del riesgo de cáncer de mama con el bazedoxifeno solo (consulte la sección 4.8).

La evidencia sugiere un posible aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que reciben tratamiento con estrógenos solos, que es dependiente de la duración del tratamiento. Sin embargo, en el ensayo de la Woman's Health Initiative (WHI) no se encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que recibían tratamiento con estrógenos solos. En el subestudio de estrógenos solos de la WHI, después de un seguimiento promedio de 7,1 años, los estrógenos conjugados (EC, 0,625 mg) solos se asociaron a un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo (riesgo relativo [RR] de 0,80). El análisis de los resultados de salud, después de la intervención de EC durante un promedio de 10,7 años de seguimiento, demostró que el riesgo de cáncer de mama invasivo en las mujeres aleatorizadas a los EC, en comparación con el placebo, fue similar durante las fases de intervención y las fases posteriores. Se observó una incidencia de cáncer de mama acumulativa estadísticamente importante más baja de un 0,27 por ciento (HR, 0,77; IC del 95%, de 0,62 a 0,95) en el grupo con EC (n=151), en comparación con el 0,35 por ciento del grupo con placebo.

Los estudios observacionales han informado principalmente un pequeño aumento en el riesgo de ser diagnosticado con cáncer de mama, el cual es sustancialmente menor que aquel encontrado en las consumidoras de las combinaciones de estrógeno y progestágeno (consulte la sección 4.8). El riesgo excesivo se vuelve aparente en el plazo de unos años de administración, pero regresa al valor basal en el plazo de unos años (como máximo cinco) después del cese del tratamiento.

Cáncer ovárico

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de cáncer ovárico en pacientes tratadas con DUAVIVE (consulte la sección 4.8).

El cáncer ovárico es mucho más inusual que el cáncer de mama. La administración del tratamiento con estrógenos solos a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) se ha asociado a un riesgo levemente mayor de cáncer ovárico (consulte la sección 4.8).

Tromboembolismo venoso (TEV)

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración en mujeres post-menopáusicas tratadas con DUAVIVE (en dosis de 20 mg/0,45 mg y 20 mg/0,625 mg), se han informado casos de tromboembolismo venoso (TEV) (consulte las secciones 4.8 y 5.1). Los índices de incidencia de TEV (intervalo de confianza del 95%) por cada 1000 años-mujer fueron de un 0,15 (0,00, 1,02) en las mujeres tratadas con DUAVIVE, en comparación con un 0,59 (0,00, 2,89) en las mujeres que recibieron placebo, con un riesgo relativo en comparación con el placebo de 0,43 (0,09, 2,07). No deben tomar DUAVIVE las mujeres con TEV activo o con antecedentes activos o pasados de TEV (consulte la sección 4.3). En caso de que se presente o sospeche de un evento de TEV, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con DUAVIVE.

Los MSRE (incluso el bazedoxifeno) y los estrógenos se conocen por aumentar, de manera individual, el riesgo de TEV.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno, las mujeres tratadas con bazedoxifeno (20 mg) tenían un mayor riesgo de TEV (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa retiniana). El índice más elevado de TEV cada 1000 años-mujer de seguimiento se observó durante el primer año de tratamiento: 4,64 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y 1,73 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 2,69). El índice de TEV por cada 1000 años-mujer en 3 años fue de un 2,86 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y un 1,76 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 1,63). El índice de TEV por cada 1000 años-mujer en 5 años fue de un 2,34 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y un 1,56 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 1,50). Después de 7 años, el índice de TEV por cada 1000 años-mujer fue de un 2,06 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y un 1,36 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 1,51).

El tratamiento hormonal se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar TEV. Es más probable que tal evento ocurra en el primer año de TRH que después (consulte la sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos pueden presentar un aumento del riesgo de TEV y el tratamiento hormonal puede sumarse a este riesgo. DUAVIVE se contraíndica para estos pacientes (consulte la sección 4.3).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el TEV incluyen el consumo de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, la inmovilización prolongada, la obesidad (IMC >30 kg/m²), el embarazo/período postparto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe un consenso con respecto al posible rol de las venas varicosas en el TEV. Al igual que en todos las pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. Si a la inmovilización prolongada se realiza después de una cirugía electiva, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con DUAVIVE entre 4 a 6 semanas antes. No se debe reiniciar el tratamiento hasta que la mujer tenga movilidad completa. Además, se debe aconsejar a las mujeres que toman DUAVIVE que se muevan periódicamente durante un viaje que provoque una inmovilización prolongada.

A las mujeres que no presenten antecedentes personales de TEV, pero sí un primer grado relacionado con antecedentes de trombosis a temprana edad, se les debe ofrecer la detección después de una cuidadosa asesoría con respecto a sus limitaciones (solamente una proporción de defectos trombofílicos se identifican en la detección). Se contraíndica el tratamiento hormonal si se identifica un defecto trombofílico con segregación trombotica en miembros de la familia o si el defecto es "severo" (p.ej., deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos).

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una consideración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de recibir el tratamiento hormonal.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento o se sospecha, se deberá interrumpir de inmediato la administración del medicamento. Se debe informar a las mujeres para que se pongan en contacto con su médico de inmediato si detectan un posible síntoma tromboembólico (p.ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de la arteria coronaria (EAC)

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, la incidencia de cardiopatía coronaria en sujetos tratados con DUAVIVE fue similar a la del placebo.

Los ensayos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron el tratamiento con estrógenos solos. Según

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

datos controlados aleatorizados, no existe un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que reciben el tratamiento con estrógenos solos.

Apoplejía

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de apoplejía en mujeres tratadas con DUAVIVE (consulte las secciones 4.8 y 5.1).

En los ensayos clínicos con bazedoxifeno (20 mg), no se observó un aumento del riesgo de apoplejía en mujeres post-menopáusicas.

El tratamiento con estrógenos solos se asocia a un riesgo de apoplejía isquémica hasta 1,5 veces mayor. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de apoplejía es altamente dependiente de la edad, el riesgo global de apoplejía en mujeres que reciben tratamiento hormonal aumentará con la edad (consulte la sección 4.8).

En caso de que se presente o sospeche de apoplejía, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con DUAVIVE (consulte la sección 4.3).

Otras afecciones

- En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no hubo evidencia de retención de líquidos en pacientes tratadas con bazedoxifeno/estrógenos conjugados. Los estrógenos pueden causar retención de líquidos y, por lo tanto, las pacientes con disfunción renal o cardíaca deben ser observadas cuidadosamente cuando sean tratadas con DUAVIVE.
- Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser estrechamente monitoreadas, ya que se espera un incremento de los niveles circulantes de los componentes de DUAVIVE. No se recomienda su administración en esta población (consulte las secciones 4.2 y 5.2).
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser vigiladas estrechamente durante el tratamiento con estrógenos, ya que se han informado casos inusuales de grandes aumentos de los triglicéridos plasmáticos que resultan en una pancreatitis en pacientes tratadas con estrógenos por dicha causa. No se ha estudiado la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados en mujeres con niveles basales de triglicéridos >300 mg/dL (>3,4 mmol/L). En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se asoció DUAVIVE a un aumento desde el período basal en la concentración de los triglicéridos séricos de aproximadamente un 16% en el mes 12 y un 20% en el mes 24.
- No se ha estudiado la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados en pacientes con una función hepática deteriorada (consulte las secciones 4.2 y 5.2) o antecedentes de ictericia colestásica. Los estrógenos se pueden metabolizar de manera deficiente en mujeres con una función hepática deteriorada. En el caso de las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada al consumo de estrógenos pasado o al embarazo, se debe tener cuidado y, en caso de recurrencia, se debe interrumpir el tratamiento con DUAVIVE.
- Se han informado casos de colecistitis (<1%) en ensayos clínicos de bazedoxifeno/EC. Se informó un aumento de 2 a 4 veces del riesgo de colecistopatía, lo que requirió cirugía en mujeres post-menopáusicas tratadas con estrógenos (consulte la sección 4.8).
- En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración con DUAVIVE, no hubo evidencia de exacerbación del asma, epilepsia, migraña (con o sin aura) o lupus eritematoso sistémico. El tratamiento con estrógenos puede provocar una exacerbación de estas afecciones; por lo tanto, DUAVIVE debe administrarse con precaución en pacientes con estas afecciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

- Los estrógenos provocan un aumento de la globulina de unión a la tiroidea (TBG), lo que produce un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medido por el yodo unido a la proteína (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoanálisis) o los niveles de T3 (por radioinmunoensayo). La captación de resina de la T3 disminuye, reflejando la TBG elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre permanecen inalteradas. Pueden aumentar otras proteínas de unión en el suero, es decir, la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que produce un aumento de los corticosteroides y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas activas libres o biológicas permanecen sin cambios. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (sustrato de angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

En los ensayos clínicos con DUAVIVE, llevados cabo en mujeres post-menopáusicas de 40 a 75 años, no se han informado casos de demencia.

En los ensayos clínicos con bazedoxifeno, llevados cabo en mujeres post-menopáusicas de 55 a 85 años, no se han informado casos de demencia.

El tratamiento con estrógenos no mejora la función cognitiva. Existe evidencia que demuestra un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan a recibir tratamientos continuos de estrógenos solos después de los 65 años.

DUAVIVE contiene lactosa monohidrato y sacarosa. Las pacientes con problemas hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la fructosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

No se han realizado estudios de interacción con DUAVIVE. Los resultados de los estudios de interacción con bazedoxifeno o estrógenos conjugados se resumen a continuación.

Bazedoxifeno

El bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP). El bazedoxifeno no induce ni inhibe las actividades de las isoenzimas CYP más importantes y probablemente no interactúa con medicamentos coadministrados a través del metabolismo mediado por CYP.

No hubo interacciones farmacocinéticas entre el bazedoxifeno y los siguientes medicamentos: ibuprofeno, atorvastatina y azitromicina. La coadministración de un antiácido que contenga hidróxido de magnesio y aluminio no presentó efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética del bazedoxifeno. Con base en las características *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas del bazedoxifeno, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas entre el bazedoxifeno y la warfarina, la digoxina o el diazepam.

Estrógenos conjugados

La administración concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de medicamentos, en concreto las enzimas del citocromo P450, tales como los anticonvulsivos (p.ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y los antiinfecciosos (p.ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos. Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

administran concomitantemente con hormonas esteroideas. Las preparaciones herbales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos. Clínicamente, el aumento del metabolismo de los estrógenos puede resultar en una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Los inhibidores de CYP3A4, tales como la eritromicina, la claritromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir y el jugo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y provocar efectos secundarios.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

DUAVIVE solamente deberá administrarse en mujeres post-menopáusicas y se contraindica en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas (consulte la sección 4.3). No existen datos sobre el consumo de DUAVIVE en mujeres embarazadas. Si se presenta el embarazo durante la administración de DUAVIVE, se deberá suspender de inmediato el tratamiento.

En los estudios realizados en conejos, el bazedoxifeno ~~se~~ ha demostrado una toxicidad reproductiva (consulte la sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Lactancia

DUAVIVE se contraindica durante la lactancia (consulte la sección 4.3). Se desconoce si el bazedoxifeno se excreta en la leche humana. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que reciben estrógenos conjugados. Se ha demostrado que la administración de estrógenos a las madres en período de lactancia reduce la cantidad y calidad de la leche materna.

Fertilidad

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

Los estudios con bazedoxifeno en ratas han demostrado efectos adversos sobre la fertilidad (consulte la sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta la fecha, en relación con la exposición fetal inadvertida a estrógenos, no han indicado efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas

DUAVIVE no posee influencia alguna sobre la capacidad de conducir y manejar máquinas.

4.8 Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados (EC) se evaluó en 4868 mujeres post-menopáusicas que participaron en 5 ensayos de dosis múltiple de fase 3. Entre estas, 1585 mujeres recibieron DUAVIVE 20 mg/0,45 mg, 1583 recibieron DUAVIVE 20 mg/0,625 mg y 1241 recibieron placebo. Se evaluó la exposición a largo plazo al bazedoxifeno/EC hasta por 2 años; 3322 mujeres se expusieron a la combinación de bazedoxifeno/EC por al menos 1 año y 1999 mujeres se expusieron por 2 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

En los ensayos clínicos aleatorizados, el 8,4% de las 3168 mujeres tratadas con DUAVIVE interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 10,2% de las 1241 mujeres que recibieron placebo. El evento adverso más común que condujo a la interrupción del tratamiento como la razón principal en los 5 estudios de hasta 2 años de duración fue el sofoco, en un 1,6% de las mujeres que recibieron placebo y en un 0,5% de las mujeres tratadas con DUAVIVE.

La siguiente tabla proporciona un listado de las reacciones adversas observadas con DUAVIVE (n=3168) en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Grupo de órganos y sistemas	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Inusual ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		
Infecciones e infestaciones	Infección micótica vulvovaginal		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares		
Trastornos hepato biliares		Colecistitis	
Investigaciones	Aumento de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa		
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos venosos (incluso trombosis venosa profunda, tromboflebitis; embolia pulmonar y trombosis venosa retiniana)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Riesgo de cáncer de mama

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres tratadas con DUAVIVE (consulte la sección 4.4). En 3168 sujetos tratados con DUAVIVE hubo 4 casos de cáncer de mama (todos en el grupo de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg) durante 3209 años-mujer de seguimiento (0,51 por cada 1000 años-mujer [IC del 95% de 0,00 a 1,61]). Entre 1241 sujetos tratados con placebo, hubo 2 casos de cáncer de mama con 1326 años-mujer de seguimiento (1,40 por cada 1000 años-mujer [IC del 95% de 0,00 a 4,17]).

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno, después de 3 años de tratamiento hubo 5 casos de cáncer de mama por cada 4591 años-persona de seguimiento en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,09 por cada 1000 años-mujer) y 8 casos de cáncer de mama por cada 4604 años-persona de seguimiento en el grupo con placebo (1,74 por cada 1000 años-mujer). Después de 5 años de tratamiento, hubo 9 casos de cáncer de mama en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,40 por cada 1000 años-mujer) y 10 casos en el grupo con placebo (1,56 por cada 1000 años-mujer). Después de 7 años de tratamiento,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

hubo 13 casos de cáncer de mama en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,78 por cada 1000 años-mujer) y 11 casos en el grupo con placebo (1,50 por cada 1000 años-mujer).

El riesgo de cáncer de mama asociado a la administración de estrógenos solos está representado por varios estudios. Cualquier aumento del riesgo para quienes reciben tratamiento con estrógenos solos es sustancialmente menor que aquel observado en quienes reciben combinaciones de estrógeno y progestágeno. El nivel de riesgo depende de la duración de la administración (consulte la sección 4.4).

Estudio del Millón de Mujeres, grupo con estrógenos solos (ET) – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de administración

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que nunca han consumido ET después de un período de 5 años*	Proporción de riesgo	Casos adicionales por cada 1000 consumidoras de ET después de 5 años (IC del 95%)
Estrógenos solos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

* Tomados de índices de incidencia basales en países desarrollados

WHI de EE. UU, grupo con estrógenos solos – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de administración

Rango de edad (años)	Incidenia por cada 1000 mujeres en el grupo con placebo después de 5 años	Proporción de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1000 consumidoras de ET después de 5 años (IC del 95%)
EEC, estrógenos solos			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3

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

Riesgo de cáncer endometrial

En dos ensayos clínicos se informó la ocurrencia de hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) en un índice menor al 1% con DUAVIVE. En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de cáncer endometrial en las mujeres tratadas con DUAVIVE (consulte las secciones 4.4 y 5.1).

Cáncer ovárico

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de cáncer ovárico en pacientes tratadas con DUAVIVE (consulte la sección 4.4).

La administración del tratamiento con estrógenos solos a largo plazo se ha asociado a un riesgo levemente mayor de cáncer ovárico.

Riesgo de tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, en 3168 mujeres post-menopáusicas (edad promedio = 56), el TEV fue una reacción adversa inusual en las mujeres tratadas con DUAVIVE (consulte las secciones 4.4 y 5.1).

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno (edad promedio = 66,5), el índice de TEV por cada 1000 años-mujer durante el período de estudio de 3 años fue de un 2,86 en el grupo con bazedoxifeno (20 mg) y un 1,76 en el grupo con placebo; durante el período de estudio de 5 años fue de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

un 2,34 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y un 1,56 en el grupo con placebo. Después de 7 años, el índice de TEV por cada 1000 años-mujer fue de un 2,06 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y un 1,36 en el grupo con placebo (consulte la sección 4.4).

Los estrógenos se conocen por aumentar el riesgo de TEV (consulte la sección 4.4). La ocurrencia de tal evento es más probable en el primer año de tratamiento. Los datos del mayor ensayo aleatorizado se resumen a continuación:

Estudios de la WHI, grupo de estrógenos solos – Riesgo adicional de TEV después de 5 años de administración

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo con placebo después de 5 años	Proporción de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1000 consumidoras de ET
Estrógenos solos orales*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de apoplejía isquémica

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de apoplejía isquémica en las mujeres tratadas con DUAVIVE (consulte las secciones 4.4 y 5.1).

La administración del tratamiento con estrógenos solos se asocia a un riesgo de apoplejía isquémica hasta 1,5 veces mayor. Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración de la administración, pero ya que el riesgo basal depende fuertemente de la edad, el riesgo global de apoplejía en mujeres que reciben tratamiento con estrógenos aumentará con la edad (consulte la sección 4.4). El riesgo adicional de apoplejía isquémica después de cinco años de administración se evaluó en el mayor ensayo aleatorizado en mujeres sin útero (Women's Health Initiative) de 50 a 59 años de edad. La incidencia por cada 1000 mujeres del grupo con placebo fue de 8 y los casos adicionales en el grupo que consumía estrógenos solos por cada 1000 consumidoras fue de 3 (1 a 5), con una proporción de riesgo asociada de 1,3 (de 1,1 a 1,6; IC del 95%).

No se han informado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos (consulte la sección 4.4):

- Enfermedad de la vesícula biliar

Reacciones adversas informadas con monoterapia de bazedoxifeno y/o de estrógenos conjugados

Aunque las siguientes no son consideradas reacciones adversas de DUAVIVE, son reacciones adversas que se han observado en la monoterapia de bazedoxifeno y/o estrógenos y es posible que se presenten con DUAVIVE:

Componente de estrógenos conjugados de DUAVIVE

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Mastalgia, hiperestesia, aumento del volumen, secreción mamaria; leucorrea; cambio en el ectropión y en la secreción cervical; dolor pélvico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Exacerbación del asma;

Trastornos gastrointestinales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Náuseas; vómitos; pancreatitis; colitis isquémica

Trastornos del sistema nervioso

Mareos; dolor de cabeza; exacerbación de la corea; migraña; nerviosismo; exacerbación de la epilepsia

Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos

Artralgia; calambres en las piernas

Trastornos psiquiátricos

Cambios en la libido; trastornos del estado de ánimo; depresión; demencia; irritabilidad

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Alopecia; cloasma/melasma; hirsutismo; prurito; erupción cutánea; eritema multiforme; eritema nodoso

Infecciones e infestaciones

Vaginitis

Neoplasmas benignos y malignos (incluso quistes y pólipos):

Cambios fibroquísticos de la mama; potenciación del crecimiento del meningioma benigno; aumento de los hemangiomas hepáticos

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad; urticaria; angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos metabólicos y alimentarios

Intolerancia a la glucosa; exacerbación de la porfiria; hipocalcemia (en pacientes con enfermedades que puedan predisponerlos a una hipocalcemia severa)

Trastornos oculares

Intolerancia a los lentes de contacto

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Investigaciones

Cambios en el peso (aumento o disminución); aumentos de la presión arterial

Componente de bazedoxifeno de DUAVIVE

Trastornos gastrointestinales

Boca seca

Trastornos del sistema nervioso

Somnolencia

Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos

Calambres en las piernas

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Urticaria

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad

Trastornos oculares

Agudeza y perturbación visual; visión borrosa

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Edema periférico

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis de DUAVIVE, no existe un antídoto específico y el tratamiento debe reflejar los síntomas.

Los síntomas de sobredosis de los productos que contienen estrógeno en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, sensibilidad mamaria, mareos, dolor abdominal, adormecimiento/fatiga; en las mujeres se puede presentar sangrado de retiro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: un complejo estrogénico selectivo de tejidos (TSEC), código ATC: sin asignación.

Mecanismo de acción

La combinación de bazedoxifeno/EC unifica el modulador selectivo de los receptores de estrógeno (MSRE), bazedoxifeno, con los estrógenos conjugados (EC). El bazedoxifeno y los EC operan al unirse a y activar los dos receptores de estrógeno (α y β). El EC se compone de múltiples estrógenos que demuestran la actividad agonista del receptor estrogénico selectivo de los tejidos. El bazedoxifeno demuestra tanto una actividad agonista como antagonista del receptor estrogénico selectivo de los tejidos. La unión de un MSRE con uno o más estrógenos (bazedoxifeno/EC) funciona como un complejo estrogénico selectivo de tejidos (TSEC). Para cualquier criterio de valoración medido (p.ej., inestabilidad vasomotora, densidad mineral ósea), el resultado observado es el resultado de un compuesto de los efectos de los componentes, el cual es distinto al del bazedoxifeno y del EC cuando se administran solos. El efecto neto del TSEC, bazedoxifeno/EC, en cualquier tejido en particular es específico para ese tejido objetivo (es decir, actividad selectiva tisular).

Ensayos Clínicos

La seguridad de la combinación de bazedoxifeno/EC se evaluó en 5 estudios clínicos de fase 3, multicéntricos, doble ciegos, aleatorizados, controlados con placebo y con el medicamento activo, designados ensayos SMART (estrógenos selectivos, menopausia y respuesta al tratamiento), los que se realizaron en mujeres post-menopáusicas no histerectomizadas generalmente sanas. Los datos de eficacia de 4 de estos estudios respaldan las indicaciones clínicas (consulte la sección 4.1).

Eficacia Clínica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Alivio de los síntomas de deficiencia de estrógenos

En dos ensayos (SMART 1 y SMART 2) se estableció la eficacia de la combinación de bazedoxifeno/EC como un tratamiento para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres post-menopáusicas que presentaron sofocos moderados a severos. Durante las primeras semanas de tratamiento, se logró la reducción de la cantidad y severidad de los sofocos.

En el SMART 1, un estudio de 24 meses, se asignó aleatoriamente un total de 3397 mujeres post-menopáusicas (rango de edad de 40 a 75; media = 56 años) a uno de los 8 grupos de tratamiento, para recibir ya sea placebo, o 6 combinaciones de bazedoxifeno/EC (BZA 10 mg, 20 mg y 40 mg en combinación ya sea con EC 0,45 mg o EC 0,625 mg) o raloxifeno 60 mg solo. La eficacia para los síntomas vasomotores se evaluó durante las primeras 12 semanas del tratamiento en un subconjunto de mujeres sintomáticas (n=216) que presentaron al menos 7 sofocos moderados a severos a diario, o por lo menos 50 sofocos moderados a severos durante la semana del período basal. La combinación de bazedoxifeno/EC (20 mg/0,45 mg y 20 mg/0,625 mg) demostró eficacia en la reducción significativa de la cantidad y severidad de los sofocos iniciados en las semanas 4 y 12 (Tablas 1 y 2); el efecto se mantuvo durante 2 años de tratamiento.

En el estudio SMART 2, el cual tuvo una duración de 12 semanas, se asignó aleatoriamente un total de 318 mujeres post-menopáusicas (edad promedio = 53 años), con al menos 50 sofocos moderados a severos durante la semana del período basal, a uno de los 3 grupos de tratamiento, para recibir ya sea placebo (n=63), bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg (n=127) o bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625 mg (n=128). La combinación de bazedoxifeno/EC demostró eficacia en las semanas 4 y 12 al reducir significativamente ($p < 0,001$) la cantidad y severidad de los sofocos, en comparación con el placebo.

Tabla 1: Cambio de la Media Ajustada a partir del Período Basal en la Cantidad Diaria de Sofocos Moderados a Severos (SMART 1 y SMART 2)							
Grupo de tratamiento	Semana	SMART 1*			SMART 2†		
		N	Cambio medio \pm SE	Valor-p en comparación con el placebo	N	Cambio medio \pm SE	Valor-p en comparación con el placebo
BZA 20 mg /EC 0,45 mg	4	28	-5,23 \pm 1,05	0,022	122	-5,90 \pm 0,42	<0,001
	12	28	-8,74 \pm 1,09	<0,001	122	-7,63 \pm 0,36	<0,001
BZA 20 mg /EC 0,625 mg	4	32	-5,49 \pm 1,01	0,011	125	-6,60 \pm 0,41	<0,001
	12	32	-8,47 \pm 1,04	<0,001	125	-8,05 \pm 0,35	<0,001
Placebo	4	33	-1,99 \pm 0,98		63	-2,84 \pm 0,56	
	12	33	-2,45 \pm 1,02		63	-4,92 \pm 0,48	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Tabla 2: Cambio de la Media Ajustada (SE) a partir del Período Basal en el Promedio Diario de Severidad de los Sofocos (SMART 1 y SMART 2)							
Grupo de tratamiento	Sema na	SMART 1*			SMART 2†		
		N	Cambio medio ± SE	Valor-p en comparación con el placebo	N	Cambio medio ± SE	Valor-p en comparación con el placebo
BZA 20 mg /EC 0,45 mg	4	28	-0,38 ± 0,13	0,406	122	-0,58 ± 0,07	<0,001
	12	28	-1,00 ± 0,15	<0,001	122	-0,87 ± 0,08	<0,001
BZA 20 mg /EC 0,625 mg	4	32	-0,38 ± 0,13	0,411	125	-0,64 ± 0,06	<0,001
	12	32	-1,12 ± 0,15	<0,001	125	-1,21 ± 0,08	<0,001
Placebo	4	33	-0,23 ± 0,12	-	63	-0,09 ± 0,09	-
	12	33	-0,21 ± 0,14	-	63	-0,26 ± 0,11	-

SE = Error estándar; * = Población 1 de eficacia evaluable, Imputación de la última observación realizada;

† = población con intención de tratar modificada, Imputación de la última observación realizada.

Tratamiento de la osteoporosis

La seguridad y eficacia de DUAVIVE para el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica se estableció en los ensayos de fase 3 SMART 1 y SMART 5.

En el estudio SMART 1, se evaluó la eficacia para la prevención de la osteoporosis en dos subestudios: el Subestudio de Prevención de la Osteoporosis I (mujeres >5 años desde el último período menstrual; n=1454), y el Subestudio Metabólico y de Prevención de la Osteoporosis II (mujeres post-menopáusicas desde hace 1 y 5 años, con al menos un factor de riesgo adicional para la osteoporosis; n=861). Los sujetos recibieron calcio y vitamina D (Caltrate® 600 + D) a diario. La prevención de la pérdida ósea se evaluó a través de la medición de la densidad mineral ósea (DMO). Ambas dosis de bazedoxifeno/EC (20 mg/0,45 mg y 20 mg/0,625 mg) exhibieron, desde el período basal, aumentos importantes (p<0,001) en la DMO de la columna lumbar y en la DMO de la cadera completa en los meses 6, 12, 18, y 24, en comparación con una disminución importante para el placebo (consulte las Tablas 3 y 4).

En el SMART 5, un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con el medicamento activo de un año de duración, se asignó aleatoriamente un total de 1843 mujeres post-menopáusicas (edad promedio = 54 años) a uno de los 5 grupos de tratamiento. Las mujeres recibieron ya sea bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg (n=445), bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625 mg (n=474), monoterapia de bazedoxifeno 20 mg (n=230), EC 0,45 mg/MPA 1,5 mg (n=220) o placebo (n=474). Las mujeres también recibieron calcio, 600 mg y vitamina D, 400 UI a diario. Los objetivos eran evaluar, en 1 año, la prevención de la osteoporosis post-menopáusica en un subestudio de la osteoporosis en mujeres que fueran post-menopáusicas desde hace <5 años (n=590) y para confirmar la seguridad endometrial con ambas dosis de bazedoxifeno/EC. Además, las evaluaciones secundarias evaluaron los efectos sobre los huesos (DMO y marcadores óseos), densidad mamaria (subestudio de las mamas) y parámetros del sueño en un subconjunto de mujeres con SVM (subestudio del sueño).

En el SMART 5, ambas dosis de bazedoxifeno/EC (20 mg/0,45 mg y 20 mg/0,625 mg) exhibieron, desde el período basal, aumentos importantes en la DMO de la columna lumbar y en la DMO de la cadera completa en el mes 12, en comparación con el placebo (p<0,001) (consulte las Tablas 3 y 4). Ambos grupos de tratamiento también demostraron, desde el período basal, aumentos importantes (p<0,02) en el mes 6, en comparación con el placebo.

En el SMART 1, la combinación de bazedoxifeno/EC disminuyó significativamente (p<0,001) los marcadores de recambio óseo, la osteocalcina sérica y el telopeptido C, en comparación con el placebo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

a los 6, 12, 18 y 24 meses. Ambas dosis de bazedoxifeno/EC en el SMART 5 demostraron un aumento significativo, desde el período basal, en la osteocalcina, en el telopéptido-C y en el P1NP ($p < 0,001$) en los meses 3, 6 y 12, en comparación con el placebo.

Tabla 3: SMART 1 (subestudios 1 y 2) y SMART 5: Cambio Porcentual de la Media Ajustada a partir del Período Basal en la Densidad Mineral Ósea de la Columna Lumbar							
Grupo de tratamiento	Meses	SMART 1*			SMART 5*		
		n	Cambio medio \pm SE	Valor-p en comparación con el placebo	n	Cambio medio \pm SE	Valor-p en comparación con el placebo
BZA 20 mg /EC 0,45 mg	12	260	1,30 \pm 0,19	<0,001	119	0,24 \pm 0,29	<0,001
	24	260	1,56 \pm 0,23	<0,001			
BZA 20 mg /EC 0,625 mg	12	253	1,41 \pm 0,19	<0,001	139	0,60 \pm 0,27	<0,001
	24	253	1,86 \pm 0,23	<0,001			
Placebo	12	257	-1,38 \pm 0,19		139	-1,28 \pm 0,28	
	24	257	-1,73 \pm 0,23				

Tabla 4: SMART 1 (subestudios 1 y 2) y SMART 5: Cambio Porcentual de la Media Ajustada a partir del Período Basal en la Densidad Mineral Ósea de la Cadera Completa							
Grupo de tratamiento	Meses	SMART 1*			SMART 5*		
		n	Cambio medio \pm SE	Valor-p en comparación con el placebo	n	Cambio medio \pm SE	Valor-p en comparación con el placebo
BZA 20 mg /EC 0,45 mg	12	261	0,90 \pm 0,13	<0,001	119	0,50 \pm 0,20	<0,001
	24	261	0,84 \pm 0,15	<0,001			
BZA 20 mg /EC 0,625 mg	12	253	0,80 \pm 0,13	<0,001	139	0,89 \pm 0,18	<0,001
	24	253	1,08 \pm 0,16	<0,001			
Placebo	12	256	-0,60 \pm 0,13		139	-0,72 \pm 0,18	
	24	256	-0,94 \pm 0,16				

SE = Error estándar; * = Población con intención de tratar modificada, Imputación de la última observación realizada.

En los estudios SMART 2, SMART 3 y SMART 5, las pacientes tratadas con bazedoxifeno/EC tuvieron mejoras estadística y clínicamente importantes en la calidad de vida relacionada con la salud, según se midieron a través del puntaje total del Cuestionario Específico de Calidad de Vida en la Menopausia (MENQOL), en comparación con el placebo.

Monoterapia de bazedoxifeno

La eficacia de la monoterapia de bazedoxifeno en el tratamiento de la osteoporosis se estableció en dos ensayos de fase 3: un ensayo del tratamiento de la osteoporosis de 3 años (que se prolongó hasta 7 años) y un ensayo de prevención de la osteoporosis de 2 años.

En el estudio de prevención de la osteoporosis (1583 sujetos, edad promedio de 58 años, media de años desde la menopausia = 11), el aumento de la DMO de la columna lumbar con bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg, en comparación con el placebo, fue importante a los 6 meses (un 1,14% y un 1,26%, respectivamente) y se mantuvo hasta los 24 meses (un 1,41% y un 1,49%, respectivamente). El efecto del bazedoxifeno sobre la DMO en otros lugares esqueléticos fue similar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

En el estudio del tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno (7492 mujeres post-menopáusicas, edad promedio de 66 años [rango de 50 a 85 años] y tiempo medio de 19,5 años desde la menopausia) hubo una reducción importante en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales después de 3 años de tratamiento (un 2,34% con bazedoxifeno 20 mg, en comparación con un 4,07% del placebo, una reducción del riesgo relativo del 42%; $p=0,015$). Después de 5 años de tratamiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales se mantuvo más baja con el bazedoxifeno 20 mg (4,49%), en comparación con el placebo (6,82%), con una reducción del riesgo relativo del 35% ($p=0,014$). Después de 7 años de tratamiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales se mantuvo más baja en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (7,64%), en comparación con el placebo (9,90%), con una reducción del riesgo relativo del 30% ($p=0,022$).

En un análisis post-hoc se determinó la probabilidad de fractura a 10 años como un índice del riesgo de fractura en el período basal. La probabilidad media de fractura a 10 años de una fractura mayor osteoporótica para la población total del estudio fue del 11%. En los sujetos tratados con bazedoxifeno, la incidencia de fracturas se relacionó con el riesgo de fractura en el período basal: a mayor riesgo de fractura, mayor beneficio con el tratamiento con bazedoxifeno. En sujetos con una probabilidad de fractura a 10 años o sobre el 16%, el bazedoxifeno se asoció a una disminución importante del riesgo de todas las fracturas clínicas.

Estrógenos conjugados

La evidencia a partir del ensayo de la WHI y de los ensayos meta-analizados demuestra que el consumo actual de estrógenos solos – administrados predominantemente a mujeres sanas – aumenta la DMO, reduce el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y otras fracturas osteoporóticas. Los estrógenos también pueden ayudar a prevenir fracturas en mujeres con una baja densidad ósea y/u osteoporosis establecida, pero la evidencia sobre eso es limitada.

Seguridad Clínica

Efectos sobre el endometrio

Se evaluaron los efectos de la combinación de bazedoxifeno/EC (20 mg/0,45 mg y 20 mg/0,625 mg) sobre el endometrio en 2 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y de hasta 2 años de duración en mujeres post-menopáusicas (SMART 1 y SMART 5). La incidencia de hiperplasia/neoplasia endometrial a los 12 meses fue de <1% (límite superior del 95% bilateral <2%) en ambos estudios (consulte las secciones 4.4 y 4.8). En el SMART 1, se observó un caso de neoplasia endometrial en el grupo de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 después de 2 años de tratamiento.

Efectos sobre el sangrado uterino u oligometrorragia

Los efectos del bazedoxifeno/EC sobre el control del sangrado vaginal u oligometrorragia (amenorrea acumulativa y no acumulativa) se evaluaron en dos estudios clínicos (SMART 1 and SMART 5). En el SMART 1, la amenorrea acumulativa en el año 1 fue de un 83% con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg y de un 87% con bazedoxifeno 20 mg/CE 0,625 mg, efectos similares al placebo (85%). Se informó sangrado y/u oligometrorragia en un 6% de las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg/EC /0,45 mg y bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625 mg durante los 3 primeros meses de tratamiento, y en un 5% de las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg y en un 3% de las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625 mg durante los meses 10 a 12 del tratamiento, sin diferencias a partir del placebo (un 7% y un 4%, respectivamente).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

En el SMART 5, la amenorrea acumulativa en el año 1 fue de un 88% con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg y de un 85% con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625 mg, similar a la del placebo (84%). Las mujeres en el grupo con EC/medroxiprogesterona tuvieron una amenorrea acumulativa inferior de un 54%, la cual fue estadísticamente diferente del placebo ($p \leq 0,001$). Se informó sangrado y/u oligometrorragia en un 7% y un 10% de las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg y bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625 mg, respectivamente, durante los 3 primeros meses de tratamiento, y en un 3% y un 5% de las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg/EC 0,45 mg y bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625, respectivamente, durante los meses 10 a 12 del tratamiento; estos índices fueron similares a aquellos en el grupo con placebo (un 8% y un 7%, respectivamente). Se informó sangrado y/u oligometrorragia en un 36% de las mujeres tratadas con EC/medroxiprogesterona durante los primeros 3 meses y en un 21% durante los meses 10 a 12 del tratamiento; estos índices fueron estadísticamente mayores que los del grupo con placebo ($p \leq 0,001$).

Efectos sobre las mamas

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres tratadas con bazedoxifeno/EC. En 3168 mujeres (edad promedio = 55 años) tratadas con DUAVIVE, hubo 4 casos de cáncer de mama con 3209 años-mujer de seguimiento (0,51 por cada 1000 años-mujer [IC del 95% de 0,00 a 1,61]). Entre 1241 sujetos tratados con placebo, hubo 2 casos de cáncer de mama con 1326 años-mujer de seguimiento (1,40 por cada 1000 años-mujer [IC del 95% de 0,00 a 4,17]).

Dolor de pecho

La incidencia de dolor de mama en las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg/EC (20 mg/0,45 mg y 20 mg/0,625 mg) se investigó en 3 ensayos clínicos (SMART 1, SMART 2 y SMART 5). La incidencia de dolor de mama en los grupos con bazedoxifeno 20 mg/EC fue similar a la del placebo y significativamente menor ($p \leq 0,001$) que en el grupo con EC 0,45 mg/MPA 1,5 mg.

Densidad mamaria

La densidad mamográfica se evaluó en dos estudios. En el SMART 5, la combinación de bazedoxifeno 20 mg/EC (20 mg/0,45 mg y 20 mg/0,625 mg) demostró cambios similares en la densidad mamaria, en comparación con el placebo. En el estudio SMART 1 se entregaron resultados similares a los del SMART 5.

Tromboembolismo venoso (TEV)

A lo largo de todos los estudios de fase 3, se informó TEV en 3 sujetos del grupo de tratamiento con bazedoxifeno/EC 20 mg/0,45 mg (3/1585, 0,2%) y en 1 sujeto del grupo con placebo (1/1241, 0,1%). En cada caso, el evento de TEV fue trombosis venosa profunda (TVP). No se informaron TEV en el grupo con bazedoxifeno/EC 20 mg/0,625 mg. El índice de incidencia de TEV ajustado de exposición global por cada 1000 años-mujer (IC del 95%) para DUAVIVE fue de un 0,15 (0,00, 1,02), en comparación con el índice de un 0,59 (0,00, 2,89) en el grupo con placebo, con un riesgo relativo de 0,43 (IC del 95%: 0,09, 2,07), en comparación con el placebo.

Eventos cerebrovasculares

Apoplejía

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento del riesgo de apoplejía en mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg/EC. En las mujeres que recibieron DUAVIVE (n=3168; edad promedio = 55 años), hubo 2 informes de apoplejía (0,1%), con un índice por cada 1000 años-mujer de un 0,43 (IC del 95% 0,00, 1,50). No se informaron apoplejías en el grupo con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Ataque isquémico transitorio (AIT)

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se informaron algunos casos de AIT en mujeres tratadas con DUAVIVE; en las mujeres que recibieron DUAVIVE (n=3168) el índice por cada 1000 años-mujer fue de un 0,25 (IC del 95% 0,00, 1,17). No se informaron AIT en el grupo con placebo.

Población de ancianas

De la cantidad total de mujeres en los ensayos clínicos de fase 3 que recibieron bazedoxifeno/EC, un 4,60% (n=224) tenía 65 años de edad o más. No se estudió la combinación de bazedoxifeno/EC en mujeres de 75 años o más. No se observaron diferencias globales respecto de la seguridad o la efectividad entre las mujeres de 65 años y más y las mujeres más jóvenes; además, en otras experiencias clínicas informadas no se han identificado diferencias en las respuestas entre las mujeres ancianas y las más jóvenes, aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos de los individuos de edad avanzada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha eximido la obligación de presentar los resultados de estudios con DUAVIVE en todos los subconjuntos de la población pediátrica, de acuerdo con la decisión del Plan de Investigación Pediátrica (PIP), en las indicaciones concedidas (consulte la sección 4.2 para obtener información sobre la administración pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos de la combinación de bazedoxifeno/EC se llevaron a cabo en mujeres post-menopáusicas sanas que llegaron naturalmente a la menopausia o que habían sido sometidas a una ovariectomía bilateral.

Los parámetros medios farmacocinéticos del estado de equilibrio para el bazedoxifeno y los EC luego de su administración en dosis múltiples de 20 mg/EC 0,45 mg (estrona total ajustada para el valor basal) se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Media±Desviación Estándar (SD) de los Parámetros Farmacocinéticos del Estado de Equilibrio (n=24)

	C _{máx.} (ng/mL)	T _{máx.} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
Bazedoxifeno	6,9±3,9	2,5±2,1	71±34
Estrona total ajustada para el valor basal	2,6±0,8	6,5±1,6	35±12

Absorción

Después de una dosis única de bazedoxifeno/EC, el bazedoxifeno y la estrona total ajustada para el valor basal se absorbieron con una t_{máx.} de aproximadamente 2 y 8,5 horas, respectivamente. Cuando se administraron dosis únicas de bazedoxifeno 20 mg/EC 0,625 mg con una comida alta en grasas, la C_{máx.} del bazedoxifeno no se vio afectada, pero el AUC aumentó en aproximadamente un 25%. Los alimentos tienen poco o ningún efecto en la exposición de los estrógenos conjugados.

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

Luego de la administración del bazedoxifeno solo, se observó un aumento lineal de las concentraciones plasmáticas para las dosis únicas desde los 0,5 mg y hasta los 120 mg y para las dosis diarias múltiples desde 1 mg hasta los 80 mg. La biodisponibilidad absoluta del bazedoxifeno es de aproximadamente un 6%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben adecuadamente en el tracto gastrointestinal después de la liberación a partir de la formulación del medicamento.

Distribución

No se ha estudiado la distribución del bazedoxifeno y de los estrógenos conjugados después de la administración de bazedoxifeno/EC.

Después de la administración intravenosa de una dosis de 3 mg de bazedoxifeno solo, el volumen de distribución es de $14,7 \pm 3,9$ L/kg. El bazedoxifeno se une en gran medida (de un 98% a un 99%) a las proteínas plasmáticas *in vitro*, pero no se vincula a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos objetivos de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre mayormente unidos a la SHBG y a la albúmina.

Biotransformación

No se ha estudiado la distribución metabólica del bazedoxifeno y de los estrógenos conjugados después de la administración de bazedoxifeno/EC.

Se ha determinado la distribución metabólica del bazedoxifeno en las mujeres post-menopáusicas después de la administración oral de 20 mg de bazedoxifeno radioetiquetado. El bazedoxifeno se metaboliza ampliamente en mujeres. La glucuronidación es la vía metabólica principal. Se observa poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450. El metabolito circulante principal es el bazedoxifeno-5-glucurónido. Las concentraciones de este glucurónido son de unas 10 veces más altas que aquellas del medicamento sin modificar en el plasma.

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. El 17 β -estradiol se convierte de manera reversible a estrona y ambos se pueden convertir a estriol, que es el metabolito urinario principal. Las mujeres post-menopáusicas presentan una proporción importante de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirve de reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos.

Eliminación

Después de una dosis única de bazedoxifeno/EC, el bazedoxifeno se elimina con una vida media de unas 30 horas. La estrona total ajustada para el valor basal (que representa los estrógenos conjugados) se elimina en una vida media de unas 17 horas. Las concentraciones del estado de equilibrio se alcanzan en la segunda semana de su administración una vez al día.

La eliminación del bazedoxifeno, con base en la administración por vía intravenosa (I.V.), es de $0,4 \pm 0,1$ L/h/kg. La vía principal de excreción del bazedoxifeno radioetiquetado son las heces, y por la orina se elimina menos del 1% de la dosis.

Los componentes de los estrógenos conjugados, 17 β -estradiol, estrona y estriol se excretan en la orina, junto con los conjugados glucurónidos y sulfáticos.

Poblaciones especiales

Ancianas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

No se ha evaluado la farmacocinética del bazedoxifeno/EC en mujeres sobre los 75 años de edad.

La farmacocinética de una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno se evaluó en un estudio a 26 mujeres post-menopáusicas sanas. Como término medio, en comparación con las mujeres de 51 a 64 años (n=8), las mujeres de 65 a 74 años (n=8) mostraron un aumento de 1,5 veces en el AUC, mientras que las mujeres >75 años (n=8) mostraron un aumento de 2,3 veces el AUC. Este aumento se debió más probablemente a cambios relacionados con la edad en la función hepática.

Deterioro renal

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de bazedoxifeno/EC en pacientes con deterioro renal.

Los datos clínicos disponibles en sujetos con deterioro renal moderado (CrCl < 50 mL/min.) son limitados (n=5). Se administró una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno a estos sujetos. La eliminación del bazedoxifeno en la orina fue insignificante (<1%). El deterioro de la función renal demostró poca o ninguna influencia sobre la farmacocinética del bazedoxifeno.

Deterioro hepático

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de bazedoxifeno/EC en mujeres con deterioro hepático.

Se comparó la distribución de una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno en mujeres con deterioro hepático [Clase A (n=6), B (n=6) y C (n=6) de Child-Pugh] y en sujetos con función hepática normal (n=18). Como término medio, las pacientes con deterioro hepático mostraron un aumento de 4,3 veces el AUC, en comparación con los controles. No se ha evaluado con más detalle la seguridad ni la eficacia del bazedoxifeno en mujeres con insuficiencia hepática. Se contraindica el consumo de bazedoxifeno/EC en esta población (consulte las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad con bazedoxifeno/EC. Los siguientes datos son con base en los hallazgos de los estudios con bazedoxifeno.

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

En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración realizado en ratas, se observó un aumento en la incidencia de tumores benignos de células de la granulosa ovárica en las ratas hembra tratadas con concentraciones dietarias de un 0,03% y un 0,1%. La exposición sistémica (AUC) al bazedoxifeno en estos grupos fue 2,6 y 6,6 veces aquella observada en mujeres post-menopáusicas tratadas con 20 mg/día durante 14 días.

La observación de tumores benignos de las células de la granulosa ovárica en ratones hembra y ratas hembra tratadas con bazedoxifeno es un efecto de clase de los MSRE relacionados con su farmacología en roedores en el tratamiento durante sus vidas reproductivas, cuando sus ovarios son funcionales y capaces de responder a la estimulación hormonal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

El bazedoxifeno produjo nefrocalcinosis corticomedular y potenció la nefropatía progresiva crónica (NPC) espontánea en las ratas macho. Los parámetros de la orina cambiaron patológicamente. En estudios a largo plazo, se observaron tumores renales (adenomas y carcinomas) en todas las dosis evaluadas, probablemente como una consecuencia de este daño renal crónico. Debido a que la nefropatía progresiva crónica y la nefrocalcinosis corticomedular son probablemente nefropatías específicas de la rata, estos hallazgos, presumiblemente, no son relevantes para los seres humanos. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años, la administración oral de bazedoxifeno en la dieta de las ratas en posologías de 0%, 0,003%, 0,01%, 0,03% o 0,1%, dio como resultado proporciones de exposición de 0,05 a 4 veces en machos y de 0,26 a 6,61 veces en hembras, respectivamente. Además, con base en el área superficial (mg/m^2), las proporciones de las dosis resultaron en aproximadamente 0,6 a 22 veces y de 1,0 a 29 veces en machos y en hembras, respectivamente, la dosis clínica de 20 mg.

En un estudio de eficacia ósea de 18 meses realizado en monos cynomolgus ovariectomizados, se observaron carcinomas de células renales. Estos tumores se consideran como carcinomas de células renales espontáneos que se conoce que se presentan en primates no humanos maduros y probablemente no son relevantes para los seres humanos. El bazedoxifeno, administrado por vía oral a monos en posologías de 0, 0,2, 0,5, 1, 5 ó 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$, dio como resultado proporciones de exposición de 0,05 a 16,3 veces y proporciones de dosis, con base en el área superficial (mg/m^2), de aproximadamente 0,2 a 24 veces la dosis clínica de 20 mg, respectivamente.

El bazedoxifeno no fue genotóxico ni mutagénico en una serie de pruebas, incluidas el ensayo *in vitro* de mutación reversa bacteriana, el ensayo *in vitro* de mutación anterógrada de células mamíferas en el locus de timidina-quinasa (TK+/-) en las células del linfoma L5178Y de ratón, ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino (CHO) y ensayo *in vivo* del micronúcleo en el ratón.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva ni de deterioro de la fertilidad con bazedoxifeno/estrógenos conjugados. Los siguientes datos son con base en los hallazgos de los estudios con bazedoxifeno.

En estudios con bazedoxifeno en conejos, se observaron abortos y un aumento de la incidencia de anomalías del sistema cardíaco (defecto del tabique ventricular) y esquelético (retrasos de la osificación, deformaciones o defectos de alineación de huesos, fundamentalmente de la columna y del cráneo) en los fetos con posologías maternalmente tóxicas de $\geq 0,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ (1,5 veces la exposición humana). El tratamiento con bazedoxifeno en ratas con dosis maternalmente tóxicas de $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ ($\geq 0,4$ veces la dosis humana, con base en el área superficial corporal) resultó en una reducción de la cantidad de fetos vivos y/o del peso corporal fetal. No se observaron anomalías de desarrollo fetal.

Las ratas hembra recibieron posologías diarias de 0,3 a 30 mg/kg (0,15 a 14,6 veces la dosis humana, con base en el área superficial corporal, mg/m^2 [la posología de 20 mg/kg en humanos es de 12,3 mg/m^2]) antes y durante su apareamiento con machos no tratados. Tanto los ciclos estrales como la fertilidad se vieron afectados adversamente en todos los grupos de hembras tratadas con bazedoxifeno.

Toxicología y/o farmacología en animales

En varios tipos de roedores, se evaluaron los efectos de la coadministración de bazedoxifeno y EC sobre la inestabilidad vasomotora (sofocos), el útero, la glándula mamaria (mama) y el esqueleto. La combinación de bazedoxifeno/EC, como bazedoxifeno y estrógenos conjugados solos, mantiene de manera efectiva la masa ósea esquelética en todos los lugares medidos (columna vertebral, fémur, tibia) con un aumento concomitante en la resistencia a la fuerza de compresión (sustituto de la probabilidad de fractura). La estimulación endometrial (hiperplasia e hipertrofia) asociada a los estrógenos conjugados se anuló con el tratamiento con bazedoxifeno/EC. La combinación de bazedoxifeno/EC

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAVIVE 20 / 0,625 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN MODIFICADA

redujo efectivamente la inestabilidad vasomotora (un modelo animal de sofocos). No se observaron cambios detectables en el desarrollo o diferenciación de la glándula mamaria. Además, no se observó la estimulación de la proliferación de las células de cáncer de mama mediante estrógenos conjugados, *in vitro*, con la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados.

En un estudio de un año, se trataron ratas con EC solos o en combinación con bazedoxifeno. Los resultados demostraron una disminución en el recambio óseo, prevención de la pérdida ósea debido a la ovariectomía y conservación de la masa y fuerza óseas, en comparación con los niveles de los controles operados con simulación. No se observó ningún efecto microscópico perjudicial (calidad y/o mineralización óseas) del bazedoxifeno solo o en combinación con EC. Además, se observó una inhibición dependiente de la dosis de bazedoxifeno en la estimulación uterina.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Listado de excipientes

Según lo autorizado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

Según lo autorizado en el registro sanitario

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Según lo autorizado en el registro sanitario

Empaques en blíster: Almacene en el empaque original y proteja de la humedad. Utilice en el plazo de 60 días después de abrir la bolsa que envuelve a los blísteres.