

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimé à libération modifiée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 0,45 mg d'estrogènes conjugués et d'acétate de bazédoxifène équivalent à 20 mg de bazédoxifène.

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé à libération modifiée contient 96,9 mg de saccharose (dont 0,7 mg de saccharose sous forme de palmitate de saccharose), 62,9 mg de lactose (sous forme monohydratée), 0,2 mg de maltitol liquide, 0,0176 mg de glucose et 0,0088 mg de sorbitol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération modifiée.

Comprimé à libération modifiée rose, de forme ovale, mesurant 12 mm, portant la mention « 0.45/20 » sur une face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

DUAVIVE est indiqué dans le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées (dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois) non hystérectomisées et pour lesquelles une thérapie hormonale contenant des progestatifs n'est pas appropriée.

Les données sur le traitement des femmes de plus de 65 ans sont limitées.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Pour l'initiation et la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, la plus faible dose efficace devrait être utilisée pendant la durée la plus courte (voir rubrique 4.4).

La posologie recommandée est de 0,45 mg d'estrogènes conjugués (EC) associé à 20 mg de bazédoxifène (BZA) pris par voie orale, en un seul comprimé, une fois par jour.

En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre ce comprimé dès qu'elle se rappelle de cet oubli. Le traitement doit ensuite se poursuivre comme précédemment. En cas d'oubli de plus d'un comprimé, la patiente doit prendre uniquement le dernier comprimé oublié et en aucun cas elle ne doit doubler la dose habituelle pour remplacer les comprimés oubliés.

#### Populations spécifiques

##### Personnes âgées

EC/BZA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 75 ans. D'après les données disponibles, aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). L'expérience

chez les femmes traitées de plus de 65 ans est limitée.

#### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du traitement par EC/BZA n'a pas été évaluée chez les patientes présentant une insuffisance rénale. L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du traitement par EC/BZA n'ont pas été évaluées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation dans cette population est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### Population pédiatrique

L'utilisation d'EC/BZA n'est pas justifiée dans la population pédiatrique.

#### Mode d'administration

Voie orale.

EC/BZA peut être pris à tout moment de la journée, sans tenir compte des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés en entier.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Cancer du sein connu ou suspecté, antécédents de cancer du sein.
- Présence, suspicion ou antécédents de tumeurs malignes estrogène-dépendantes (par ex. cancer endométrial).
- Saignement génital non diagnostiqué.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédents de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en cours (par ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne).
- Troubles thrombophiliques connus (par ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4).
- Antécédents de maladie thromboembolique artérielle ou maladie thromboembolique artérielle en cours (par ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Maladie hépatique aiguë ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests de la fonction hépatique ne reviennent pas à la normale.
- EC/BZA ne doit pas être pris par des femmes en âge de procréer ou qui allaitent (voir rubriques 4.6 et 5.3).
- Porphyrisme.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, EC/BZA ne doit être instauré que si les symptômes affectent la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices doit avoir lieu au moins une fois par an et le traitement ne doit être poursuivi que si les bénéfices sont plus importants que les risques.

Les femmes traitées par EC/BZA ne doivent pas prendre de progestatifs, d'autres estrogènes ou de modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM).

DUAVIVE (EC/BZA) n'a pas été étudié dans le traitement de la ménopause précoce.

## Examen médical/suivi

Avant l'initiation ou la reprise du traitement par EC/BZA, un interrogatoire doit être mené afin d'identifier tous les antécédents médicaux personnels et familiaux. L'examen clinique (comprenant seins et pelvis) devra tenir compte de ces antécédents, des contre-indications et des précautions d'emploi. Pendant le traitement, des bilans périodiques sont recommandés. Leur fréquence et leur nature devront être adaptées à chaque femme. Les femmes doivent être informées des types de modifications mammaires à signaler à leur médecin ou infirmier\ère (voir « Cancer du sein » ci-après). Les investigations, notamment les méthodes d'imagerie appropriées telles que la mammographie, doivent être réalisées conformément aux pratiques de dépistage en vigueur, en les adaptant aux besoins cliniques de chaque patiente.

## Affections nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes est présente, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal précédent, il faudra surveiller la patiente de façon étroite. Il convient de noter que ces affections peuvent récidiver ou s'aggraver pendant le traitement par EC/BZA, en particulier :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
- Facteurs de risque de troubles thromboemboliques (voir ci-après)
- Facteurs de risque de tumeurs estrogène-dépendantes, par ex. cancer du sein chez un membre de la famille du 1er degré
- Hypertension
- Troubles hépatiques (par ex. adénome hépatique)
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraine ou céphalée (sévère)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-après)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose

## Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être interrompu si une contre-indication est découverte (par ex., thromboembolie veineuse, accident vasculaire cérébral ou grossesse) et dans les cas suivants :

- Ictère ou dégradation de la fonction hépatique
- Augmentation importante de la pression artérielle
- Nouvelle apparition de céphalée type migraineuse

## Hyperplasie et carcinome endométriales

Chez les femmes possédant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométriales est accru lorsque des estrogènes sont administrés seuls pendant une période prolongée. Le risque de cancer endométrial est 2 à 12 fois plus important chez les femmes utilisant des œstrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose. Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans. Les femmes traitées par EC/BZA ne doivent pas prendre d'autres estrogènes car cela pourrait augmenter le risque d'hyperplasie et de carcinome endométriale.

L'ajout du bazédoxifène dans EC/BZA réduit le risque d'hyperplasie endométriale, qui peut être un précurseur du carcinome endométrial.

Des saignements inter-menstruels et des spotting peuvent survenir pendant le traitement. Si ces saignements inter-menstruels ou ces spotting surviennent à un moment après la mise en place du traitement ou se poursuivent après l'arrêt du traitement, leur cause doit être recherchée et une biopsie de l'endomètre pourrait être pratiquée afin d'écarter un cancer endométrial.

### Cancer du sein

Les données disponibles montrent un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls en fonction de la durée de la prise du THS.

L'étude Women's Health Initiative (WHI) n'a révélé aucun risque augmenté de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement par estrogènes seuls.

Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après l'arrêt du traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour le retour à la normale dépend de la durée de la prise de la THS. Lorsqu'un THS a été pris pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Une étude observationnelle avec une durée moyenne de suivi de 22 mois a montré que le risque de cancer du sein chez les utilisatrices d'EC/BZA pourrait être du même ordre que chez les utilisatrices d'une hormonothérapie combinée œstroprogestative. L'effet à long terme d'EC/BZA sur le risque de cancer du sein reste inconnu (voir rubrique 5.1).

### Cancer ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un traitement hormonal substitutif (THS) par œstrogènes seuls, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir section 4.8).

L'effet d'EC/BZA sur le risque de cancer ovarien est inconnu.

### Thromboembolie veineuse (TEV)

Lors des essais cliniques d'une durée maximale de 2 ans chez les femmes ménopausées traitées par EC/BZA, des cas de TEV ont été rapportés (voir rubrique 4.8). En cas de TEV ou de suspicion de TEV, EC/BZA doit être arrêté immédiatement.

Les SERM (dont le bazedoxifène) et les estrogènes augmentent indépendamment le risque de TEV (voir rubrique 4.8).

L'hormonothérapie est associée à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une TEV. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de thérapie hormonale substitutive (THS) que par la suite (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant des troubles thrombophiliques connus sont exposées à un risque accru de TEV et l'hormonothérapie peut accroître ce risque. EC/BZA est contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge avancé, les interventions chirurgicales lourdes, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la grossesse/la période post-partum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Aucun consensus n'a été atteint concernant le rôle possible des varices dans la TEV. Comme pour l'ensemble des patients ayant subi une opération, des mesures prophylactiques doivent être systématiquement envisagées pour prévenir la survenue d'une TEV après une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée est prévue après une intervention chirurgicale programmée, un arrêt temporaire d'EC/BZA 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandé. Le traitement ne pourra être repris qu'une fois que la femme aura repris une mobilité complète. De plus, il doit être recommandé aux femmes prenant EC/BZA de bouger régulièrement pendant un voyage entraînant une immobilité prolongée.

Chez les femmes sans antécédents personnels de TEV, mais dont un membre de la famille au premier degré a des antécédents de thrombose survenue à un jeune âge, un dépistage peut être proposé après des conseils détaillés sur les limites d'un tel dépistage (seuls certains types d'anomalies thrombophiliques sont identifiés par dépistage). Si une anomalie thrombophile sans rapport avec la thrombose des membres de la famille est identifiée ou si cette anomalie est « sévère » (par ex. déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou combinaison de déficits), l'hormonothérapie est contre-indiquée.

Chez les femmes prenant déjà un traitement anticoagulant de manière chronique, le rapport bénéfice-risque de l'hormonothérapie doit être étudié avec précaution.

En cas d'apparition ou de suspicion de TEV après l'instauration du traitement, EC/BZA doit être arrêté immédiatement. Il convient d'informer les femmes de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptôme thromboembolique potentiel (par ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

#### Maladie des artères coronaires (MAC)

Aucun essai contrôlé randomisé n'a apporté la preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes atteintes ou non atteintes de MAC recevant un traitement par estrogènes seuls. Les données contrôlées randomisées n'ont montré aucun risque accru de MAC chez les femmes hystérectomisées recevant un traitement par estrogènes seuls.

#### Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement par les estrogènes seuls est associé à une augmentation multipliant jusqu'à 1,5 fois le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne varie ni avec l'âge ni avec la durée depuis le début de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant une hormonothérapie augmente donc avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Une étude observationnelle avec une durée moyenne de suivi de 10 à 11 mois a montré que le risque d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices d'EC/BZA pourrait être du même ordre que chez les utilisatrices d'une hormonothérapie combinée œstroprogestative. L'effet à long terme d'EC/BZA sur le risque d'accident vasculaire cérébral reste inconnu (voir rubrique 5.1).

En cas de survenue ou de suspicion d'accident vasculaire cérébral, EC/BZA doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.3).

#### Autres affections

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention liquidienne, les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être surveillées étroitement pendant le traitement par EC/BZA.

- Les patientes atteintes d'insuffisance rénale terminale doivent être surveillées étroitement étant donné que le taux d'estrogènes circulants issus d'EC/BZA est susceptible d'augmenter. L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- Les femmes atteintes d'une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'un suivi étroit pendant le traitement par estrogènes car de rares cas d'augmentations importantes des triglycérides plasmatiques entraînant une pancréatite ont été signalés lors du traitement par estrogènes administré dans ces conditions. Le traitement par EC/BZA n'a pas été étudié chez les femmes présentant des taux initiaux de triglycérides avant traitement > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). Lors des essais cliniques menés sur une durée de 2 ans maximum, le traitement par EC/BZA était associé à une augmentation de la concentration en triglycérides sériques d'environ 16 % au mois 12 et 20 % au mois 24, par rapport à la valeur initiale avant traitement. Une surveillance annuelle du taux de triglycérides sériques doit donc être envisagée.
- Le traitement par EC/BZA n'a pas été étudié chez les patientes présentant une fonction hépatique altérée (voir rubriques 4.2 et 5.2) ou des antécédents d'ictère cholestatique. Les estrogènes peuvent être faiblement métabolisés chez les femmes présentant une fonction hépatique altérée. Chez les femmes ayant des antécédents d'ictère cholestatique associés à une précédente utilisation d'estrogènes ou à une grossesse, des précautions doivent être prises, et en cas de récurrence, EC/BZA doit être arrêté.
- Le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale a été augmenté de 2 à 4 fois chez les femmes ménopausées recevant des estrogènes (voir rubrique 4.8). Les patientes traitées par EC/BZA doivent être surveillées attentivement afin de déceler tout signe de développement d'une maladie de la vésicule biliaire.
- Les estrogènes provoquent une augmentation des taux de TGB (globuline fixant la thyroxine) entraînant une augmentation des hormones thyroïdiennes circulantes, comme mesuré par les taux d'iode lié aux protéines, le taux de T4 (par dosage immunologique sur colonne ou dosage radio-immunologique) ou le taux de T3 (par dosage radio-immunologique). La fixation de la résine de T3 diminue, ce qui reflète l'augmentation des taux de TBG. Les concentrations en T4 et T3 libres restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison peuvent être élevés, notamment la CBG (globuline fixant les corticostéroïdes) et la SHBG (globuline fixant les hormones sexuelles), ce qui entraîne une augmentation des corticostéroïdes et des hormones sexuelles circulants, respectivement. Les concentrations en hormones libres ou biologiquement actives restent inchangées. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

Le traitement par estrogènes n'améliore pas la fonction cognitive. Il existe des preuves d'un risque accru de démence probable chez les femmes commençant un traitement continu par estrogènes seuls après 65 ans.

L'effet d'EC/BZA sur le risque de démence est inconnu.

#### Teneur en excipients

Ce médicament contient du lactose, du saccharose, du glucose (présent dans le polydextrose et maltitol liquides) et du sorbitol (présent dans le polydextrose).

#### Lactose, saccharose et glucose

Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase de Lapp, une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol qui peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments

administrés de façon concomitante. L'effet additif des médicaments administrés concomitamment contenant du sorbitol et l'apport alimentaire doivent être pris en compte.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les résultats d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse réalisée avec EC/BZA et d'études d'interaction avec les EC ou le bazédoxifène en monothérapie sont résumés ci-dessous.

##### Estrogènes conjugués

Les études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les estrogènes sont partiellement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, y compris le CYP3A4. Toutefois, lors d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse, l'administration répétée de 200 mg d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, avait un effet minimal sur la pharmacocinétique des EC (telle que mesurée par l'estrone et l'équiline) et du bazédoxifène lors d'administration d'une dose unique de 0,45 mg EC/20 mg BZA.

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant des médicaments, telles que les antiépileptiques (par ex. phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz). Le ritonavir et le nelfinavir, bien qu'ils soient connus pour être des inhibiteurs forts, montrent des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés avec des hormones stéroïdes. Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des estrogènes. Sur le plan clinique, un métabolisme accru des estrogènes peut entraîner une baisse de leurs effets et des modifications du profil de saignement utérin.

##### Effet d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuaient significativement les concentrations plasmatiques de lamotrigine lorsqu'ils sont co-administrés, cela est dû à une induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises d'épilepsie. Bien que l'interaction potentielle entre un traitement hormonal substitutif et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, il est possible qu'une interaction similaire existe, ce qui peut entraîner une réduction du contrôle des crises d'épilepsie chez les femmes qui prennent les deux médicaments ensemble.

##### Bazédoxifène

Le métabolisme du bazédoxifène peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT), telles que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne, ce qui peut potentiellement entraîner une baisse des concentrations systémiques de bazédoxifène. Une réduction de l'exposition au bazédoxifène peut être associée à un risque accru d'hyperplasie endométriale (voir rubrique 4.4).

Le bazédoxifène est peu ou pas métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). Le bazédoxifène n'induit pas et n'inhibe pas les activités des principales isoenzymes du CYP et il est peu probable qu'il interagisse avec les médicaments administrés de façon concomitante via le métabolisme médié par le CYP.

Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le bazédoxifène et les médicaments suivants : ibuprofène, atorvastatine, azithromycine ou antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium.



## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

L'utilisation d'EC/BZA est réservée aux femmes ménopausées, elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (voir rubrique 4.3). Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'EC/BZA chez la femme enceinte. Si une grossesse survient pendant le traitement par EC/BZA, celui-ci devrait être arrêté immédiatement.

A ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques portant sur l'exposition accidentelle du fœtus aux estrogènes ne montrent aucun effet tératogène ou fœtotoxique.

Les études réalisées chez le lapin ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque le bazédoxifène était utilisé seul (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

### Allaitement

EC/BZA est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'excrétion du bazédoxifène dans le lait maternel n'est pas connue. Des quantités détectables d'estrogènes ont été identifiées dans le lait des mères recevant des EC. L'administration d'estrogènes aux mères allaitantes diminue la quantité et la qualité du lait.

### Fertilité

Aucune étude n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer les effets sur la reproduction avec l'association EC/BZA.

Les études effectuées chez le rat avec le bazédoxifène ont mis en évidence des effets indésirables sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

EC/BZA a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Lors des essais cliniques avec le bazédoxifène en monothérapie, la somnolence a été rapportée comme effet indésirable et les patientes doivent donc être averties de l'effet potentiel sur la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

Chez les patientes recevant du bazédoxifène en monothérapie, des symptômes visuels tels que des troubles de l'acuité visuelle ou une vision trouble ont été rapportés depuis la commercialisation. Si de tels symptômes apparaissent, les patientes doivent éviter de conduire ou d'utiliser des machines nécessitant une vision précise jusqu'à la résolution de ces symptômes ou tant qu'un avis médical favorable n'a pas été donné.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la douleur abdominale, observée chez plus de 10 % des patientes au cours des essais cliniques.

Des événements thromboemboliques veineux graves peuvent survenir dans de rares cas (moins de 1 cas pour 1 000 patientes).

### Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés avec EC/BZA (n = 3 168) lors des

essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables ont été classés comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ) ou rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue des effets indésirables			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Candidose vulvo-vaginale		
Affections vasculaires				Événements thromboemboliques veineux (incluant embolie pulmonaire, thrombose veineuse rétinienne, thrombose veineuse profonde et thrombophlébite)
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Constipation, diarrhée, nausée		
Affections hépatobiliaires			Cholécystite	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Investigations		Augmentation du taux de triglycérides dans le sang		

#### Description de certains effets indésirables

##### Risque de cancer du sein

Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'estrogènes seuls a été établi par plusieurs études. L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement par estrogènes seuls est inférieure à celle observée chez les utilisatrices d'associations estrogènes-progestatifs. Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4). Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées.

Bras recevant des estrogènes seuls dans l'étude WHI américaine (ET) : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'ET sur 5 ans (IC 95 %)
EC seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

\*Étude WHI chez les femmes dépourvues d'utérus, ne montrant aucune augmentation du risque de cancer du sein

Plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives

Risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez les femmes avec un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Âge au début du THS (années)	Incidence pour 1 000 utilisatrices n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
Estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7

\* Dérivé des taux d'incidence de référence en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27

Remarque : étant donné que l'incidence de référence du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans d'utilisation chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Âge au début du THS (années)	Incidence pour 1 000 utilisatrices n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
Estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1

\* Dérivé des taux d'incidence de référence en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27

Remarque : étant donné que l'incidence de référence du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

### Risque de cancer endométrial

#### *Femmes ménopausées ayant leur utérus*

Le risque de cancer endométrial est d'environ 5 sur 1 000 chez les femmes ayant leur utérus et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus, l'utilisation d'un THS par estrogènes seuls n'est pas recommandée, car elle augmente le risque de cancer endométrial (voir rubrique 4.4). Selon la durée de la prise d'estrogènes seuls et leur dose, l'augmentation du risque de cancer endométrial dans les études épidémiologiques varie de 5 à 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

EC/BZA contient du bazédoxifène qui réduit le risque d'hyperplasie endométriale pouvant survenir lors de l'utilisation d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.4). L'hyperplasie endométriale pourrait être un précurseur du cancer endométrial.

### Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans.

### Risque de thromboembolie veineuse

Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose par le bazédoxifène (âge moyen = 66,5 ans), le taux de TEV pour 1 000 années-femmes pendant la période d'étude de 3 ans était de 2,86 dans le groupe bazédoxifène (20 mg) et de 1,76 dans le groupe placebo. Pendant la période d'étude de 5 ans, ce taux était de 2,34 dans le groupe bazédoxifène 20 mg et de 1,56 dans le groupe placebo. Au bout de 7 ans, le taux de TEV pour 1 000 années-femmes était de 2,06 dans le groupe bazédoxifène 20 mg et de 1,36 dans le groupe placebo.

Les estrogènes sont connus pour augmenter le risque de TEV (voir rubrique 4.4). La survenue d'une telle réaction est plus probable au cours de la première année de traitement. Les données de l'essai randomisé de plus grande ampleur sont résumées ci-dessous :

#### Bras estrogènes seuls des études WHI : risque supplémentaire de TEV sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices d'ET
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

\*étude menée chez des femmes dépourvues d'utérus

### Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement par estrogènes seuls est associé à une augmentation multipliant jusqu'à 1,5 fois le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais étant donné que le risque de base dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un traitement par estrogènes augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4). Le risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique sur cinq ans d'utilisation a été évalué au cours de l'essai randomisé de plus grande ampleur réalisé chez des femmes dépourvues d'utérus (WHI) âgées de 50 à 59 ans.

#### Études WHI combinées : risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique\* sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques n'ont pas été différenciés.

### Effets indésirables rapportés lors de la monothérapie par les EC et/ou le bazédoxifène

Les effets indésirables ont été classés comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

*Effets indésirables observés lors de la monothérapie par les EC.*

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue des effets indésirables			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations		Vaginite		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Potentialisation de la croissance de méningiome bénin ; maladie fibrokystique du sein	Développement d'hémangiomes hépatiques
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Angioedème ; réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes ; urticaire	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose	Exacerbation de la porphyrie ; hypocalcémie (chez les patientes atteintes d'une maladie susceptible de prédisposer à une hypocalcémie sévère)
Affections psychiatriques		Démence ; dépression ; humeur altérée ; modifications de la libido	Irritabilité	
Affections du système nerveux		Migraine ; céphalée ; étourdissement ; nervosité	Exacerbation de l'épilepsie	Exacerbation de la chorée
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact		
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Exacerbation de l'asthme	
Affections gastro-intestinales		Nausées	Pancréatite ; colite ischémique ; vomissement	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Hirsutisme ; rash ; prurit ; chloasma		Érythème polymorphe ; érythème noueux

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue des effets indésirables			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie ; crampes aux jambes			
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur, tension, accroissement, écoulement mammaires ; leucorrhée	Modification de l'ectropion du col de l'utérus et des sécrétions cervicales	Douleur pelvienne	
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)			Augmentation de la pression artérielle

Effets indésirables observés lors de la monothérapie par bazédoxifène.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue des effets indésirables			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		
Affections du système nerveux		Somnolence		
Affections oculaires			Thrombose veineuse rétinienne	Réduction de l'acuité visuelle, vision trouble, photopsie, détérioration du champ visuel, déficience visuelle, sécheresse oculaire, œdème palpébral, blépharospasme, douleur oculaire et gonflement oculaire
Affections cardiaques				Palpitations
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur		Thrombose veineuse profonde ; thrombophlébite superficielle	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolie pulmonaire	
Affections gastro-intestinales		Bouche sèche		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue des effets indésirables			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, rash, prurit		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires (incluant crampes aux jambes)			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique			
Investigations		Augmentation du taux de triglycérides dans le sang, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase		

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la patiente afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

Les symptômes de surdosage des médicaments contenant des estrogènes chez l'adulte et l'enfant peuvent inclure : nausées, vomissement, tension mammaire, étourdissement, douleur abdominale, somnolence/fatigue ; hémorragies de privation hormonale pouvant survenir chez la femme.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, estrogènes, associations avec d'autres médicaments ; Code ATC : G03CC07

#### Mécanisme d'action

EC/BZA associe des EC avec un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), le BZA, qui est défini comme un complexe estrogénique spécifique à un tissu (TSEC). Les principes actifs des EC sont principalement les esters de sulfate d'estrone, les sulfates d'équiline et le 17 $\alpha$ / $\beta$ -estradiol.

Ceux-ci se substituent à la perte de la production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées, et soulage les symptômes de la ménopause. Comme les œstrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, les œstrogènes seuls augmentent le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer. L'addition de bazedoxifène, agissant comme un antagoniste du récepteur de l'œstrogène dans l'utérus, réduit considérablement le risque induit par les œstrogènes d'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées.

#### Efficacité et sécurité cliniques

EC/BZA a été évaluée chez 4 868 femmes ménopausées ayant participé à cinq essais de phase 3. Parmi elles, 1 585 femmes ont été traitées par 0,45 mg EC/20 mg BZA et 1 241 ont reçu un placebo. L'exposition à long terme (jusqu'à 2 ans) au traitement par EC/BZA a été évaluée ; 3 322 femmes ont été exposées au traitement par EC/BZA pendant au moins 1 an et 1 999 femmes, pendant 2 ans.

#### Soulagement des symptômes du déficit en œstrogènes et saignements

Le soulagement des symptômes liés à la ménopause a été obtenu au cours des toutes premières semaines de traitement. Dans une étude de 12 semaines, le traitement par 0,45 mg EC/20 mg BZA a significativement réduit le nombre et la sévérité des bouffées de chaleur versus placebo après 4 et 12 semaines de traitement.

Dans une étude, une aménorrhée a été rapportée chez 97% des femmes qui ont reçu 0,45 mg EC/20 mg BZA pendant les mois 10 à 12. Des saignements irréguliers et / ou des spotting ont été rapportés dans le groupe 0,45 mg EC/20 mg BZA par 7% des femmes au cours des 3 premiers mois de traitement et par 3% des femmes pendant les mois 10 à 12.

Dans une autre étude, une aménorrhée a été rapportée chez 96 % des femmes qui ont reçu 0,45 mg EC/20 mg BZA pendant les mois 10 à 12. Des saignements irréguliers et / ou des spotting ont été rapportés dans le groupe 0,45 mg EC/20 mg BZA par 8 % des femmes pendant les 3 premiers mois et par 4 % des femmes pendant les mois 10 à 12.

#### Densité mammaire

Le traitement par 0,45 mg EC/20 mg BZA a démontré des changements de la densité mammaire similaires à ceux observés avec le placebo sur une période de traitement de 1 an.

#### Risque de cancer du sein

Dans une étude observationnelle de nouvelles utilisatrices provenant de cinq grandes bases de données de demandes d'indemnisation des assurances américaines, avec une durée moyenne de suivi de 22 mois, le taux d'incidence du cancer du sein chez les utilisatrices d'EC/BZA était de 27,21/10 000 années-personnes (IC à 95 % : 19,91 ; 34,51) sur la base de 55 cas. Le taux d'incidence chez les utilisatrices de l'hormonothérapie combinée œstroprogestative était de 36,33/10 000 années-personnes (IC à 95 % : 30,42 ; 42,24) sur la base de 231 cas. L'effet à long terme d'EC/BZA sur le risque de cancer du sein reste inconnu.

#### Risque d'accident vasculaire cérébral

Dans une étude observationnelle de nouvelles utilisatrices provenant de cinq grandes bases de données de demandes d'indemnisation des assurances américaines, avec une durée moyenne de suivi de 10 à 11 mois, le taux d'incidence d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices d'EC/BZA était de 14,04/10 000 années-personnes (IC à 95 % : 1,03 ; 27,05) sur la base de 15 cas. Le taux d'incidence chez les utilisatrices de l'hormonothérapie combinée œstroprogestative était de 13,36/10 000 années-personnes (IC à 95 % : 7,11 ; 19,61) sur la base de 41 cas. L'effet à long terme d'EC/BZA sur le risque d'accident vasculaire cérébral reste inconnu.



### Effets sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans une étude d'une durée de 1 an, le traitement par 0,45 mg EC/20 mg BZA a montré une différence significative de la DMO lombaire par rapport à la baseline (+ 1,52%) à 12 mois versus placebo. Ce changement de DMO était similaire à celui observé avec 20 mg de bazédoxifène seul (+ 1,35%) et inférieure à celui observé avec 0,45 mg EC/1,5 mg de médroxyprogestérone (+ 2,58%) dans la même étude.

### Personnes âgées

Parmi toutes les femmes incluses dans les essais cliniques de phase 3 ayant reçu le traitement par EC/20 mg BZA, 2,4 % (n = 77) étaient âgées de 65 ans et plus. Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les femmes de plus de 65 ans et les femmes plus jeunes, cependant une sensibilité accrue ne peut pas être écartée chez certaines femmes plus âgées.

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EC/BZA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le « traitement des symptômes du déficit en estrogènes chez la femme ménopausée » (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les études pharmacocinétiques du traitement par EC/BZA ont été menées chez des femmes ménopausées saines dont la ménopause était naturelle ou consécutive à une ovariectomie bilatérale.

Après administration de plusieurs doses de 0,45 mg EC/20 mg BZA, les paramètres pharmacocinétiques moyens à l'équilibre des EC et du bazédoxifène (ajustés par rapport au taux total d'estrone avant traitement) sont résumés ci-dessous.

#### **Paramètres pharmacocinétiques moyens $\pm$ ET à l'équilibre (n = 24)**

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	ASC <sub>ss</sub> (ng·h/ml)
Bazédoxifène	6,9 $\pm$ 3,9	2,5 $\pm$ 2,1	71 $\pm$ 34
Taux total d'estrone ajusté par rapport au taux avant traitement	2,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,6	35 $\pm$ 12

### Absorption

Après l'administration d'une seule dose d'EC/BZA, le bazédoxifène et la quantité totale d'estrone ajustée par rapport au taux avant traitement ont été absorbés selon un  $t_{\max}$  d'environ 2 heures et 8,5 heures, respectivement. Lorsqu'une seule dose de 0,625 mg EC/20 mg BZA était administrée au cours d'un repas riche en graisses, la  $C_{\max}$  du bazédoxifène ne variait pas, mais son aire sous la courbe (ASC) augmentait d'environ 25 %. L'alimentation avait peu ou pas d'effet sur l'exposition aux EC.

Le traitement par EC/BZA peut être administré avec ou sans aliments.

Après l'administration du BZA seul, une augmentation linéaire des concentrations plasmatiques pour les doses uniques de 0,5 mg à 120 mg et pour des doses multiples quotidiennes de 1 mg à 80 mg a été observée. La biodisponibilité absolue du BZA est d'environ 6 %.

Les EC sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés à partir du tractus gastro-intestinal après la libération de la formulation médicamenteuse. La proportionnalité de la dose d'estrogènes a été évaluée dans deux études portant sur les EC. Des augmentations de l'ASC et de la  $C_{\max}$  proportionnelles à la dose ont été observées dans l'intervalle de dose d'EC de 0,3 mg à 0,625 mg pour l'équiline totale

(conjuguée et non conjuguée), l'estrone totale ajustée par rapport au taux avant traitement et l'estrone non conjuguée ajustée par rapport au taux avant traitement.

### Distribution

La distribution d'EC et du bazédoxifène après administration du traitement par EC/BZA n'a pas été étudiée.

Après administration intraveineuse d'une dose de 3 mg de BZA seul, le volume de distribution est de  $14,7 \pm 3,9$  l/kg. Le BZA se lie fortement (98 % à 99 %) aux protéines plasmatiques *in vitro*, mais il ne se lie pas à la SHBG (globuline fixant les hormones sexuelles).

La distribution des estrogènes exogènes est similaire à celle des estrogènes endogènes. Les estrogènes sont largement distribués dans l'organisme et sont généralement retrouvés à des concentrations plus élevées dans les organes ciblés par les hormones sexuelles. Les estrogènes circulent dans le sang principalement en étant liés à la SHBG et à l'albumine.

### Biotransformation

L'élimination métabolique des EC et du BZA après administration du traitement par EC/BZA n'a pas été étudiée.

Les estrogènes circulants forment un équilibre dynamique basé sur les interconversions métaboliques. Le  $17\beta$ -estradiol est converti de manière réversible en estrone, et tous deux peuvent être convertis en estriol, le principal métabolite urinaire. Chez la femme ménopausée, une proportion significative des estrogènes circulants existe sous forme de sulfoconjugués, en particulier d'estrone sulfate, qui servent de réservoir circulant pour la formation d'autres estrogènes actifs.

La dégradation métabolique du bazédoxifène chez les femmes ménopausées a été déterminée après administration par orale de 20 mg de BZA radio-marqué. Le BZA est largement métabolisé chez la femme. La glucuronidation est la principale voie métabolique. Il n'y a pas ou peu de métabolisme médié par le cytochrome P450. Le bazédoxifène-5-glucuronide est le principal métabolite circulant. Les concentrations de ce glucuronide sont environ 10 fois supérieure à celles du BZA inchangé dans le plasma.

### Élimination

Après administration d'une seule dose d'EC/BZA, l'estrone totale ajustée par rapport au taux avant traitement (représentant les EC) est éliminée avec une demi-vie d'environ 17 heures. Le BZA est éliminé avec une demi-vie d'environ 30 heures. Les concentrations à l'équilibre sont atteintes à la deuxième semaine d'administration d'une dose quotidienne.

Les composants des estrogènes conjugués, à savoir le  $17\beta$ -estradiol, l'estrone et l'estriol, sont excrétés dans l'urine, avec les conjugués glucuronide et sulfate.

La clairance du BZA est de  $0,4 \pm 0,1$  l/h/kg après administration intraveineuse. La principale voie d'excrétion du BZA radio-marqué est les selles, et moins de 1 % de la dose est éliminée dans l'urine.

### Populations particulières

#### Personnes âgées

La pharmacocinétique du traitement par EC/BZA n'a pas été évaluée chez les femmes de plus de 75 ans.

La pharmacocinétique d'une dose unique de 20 mg de BZA a été évaluée dans une étude menée chez 26 femmes ménopausées saines. En moyenne, par rapport aux femmes âgées de 51 à 64 ans (n = 8), les femmes âgées de 65 à 74 ans (n = 8) présentaient une ASC 1,5 fois supérieure et les femmes âgées

de plus de 75 ans (n = 8) présentaient une ASC 2,6 fois supérieure. Cette augmentation est très probablement imputable à des modifications de la fonction hépatique liées à l'âge.

#### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du traitement par EC/BZA n'a pas été évaluée chez les patientes présentant une atteinte de la fonction rénale.

Des données cliniques limitées (n = 5) concernant le bazédoxifène en monothérapie sont disponibles chez des sujets ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min). Une dose unique de 20 mg de BZA a été administrée à ces patientes. Des quantités négligeables (< 1 %) de BZA ont été éliminées dans les urines. Une fonction rénale insuffisante a montré peu ou aucune influence sur la pharmacocinétique du bazédoxifène.

#### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du traitement par EC/BZA n'a pas été évaluée chez les femmes présentant une insuffisance hépatique.

La dégradation d'une dose unique de 20 mg de bazédoxifène chez des femmes insuffisantes hépatiques (score Child-Pugh A [n = 6], B [n = 6] et C [n = 6]) a été comparée à celle observée chez des sujets avec une fonction hépatique normale (n = 18). Chez les femmes avec insuffisance hépatique, l'ASC était en moyenne 4,3 fois supérieure à celle des témoins. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été évaluées davantage chez les femmes ayant une insuffisance hépatique. L'utilisation du traitement par EC/BZA dans cette population est contre-indiquée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

#### Indice de masse corporelle (IMC)

Lors d'une étude de pharmacocinétique (n=24), l'IMC semblait avoir peu d'influence sur l'exposition systémique aux EC et au BZA.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude de carcinogénèse, de mutagénèse et de troubles de la fertilité avec les EC/BZA n'a été réalisée. Les données suivantes sont basées sur les conclusions des études portant sur le bazédoxifène.

Dans des études de carcinogénèse d'une durée de 6 mois chez des souris transgéniques, l'incidence des tumeurs ovariennes bénignes de la granulosa était augmentée chez les souris femelles qui avaient reçu 150 ou 500 mg/kg/jour. L'exposition systémique (ASC) au bazédoxifène dans ces groupes était 35 à 69 fois supérieure à celle observée chez les femmes ménopausées ayant reçu 20 mg/jour pendant 14 jours.

Dans une étude de carcinogénèse d'une durée de 2 ans chez le rat, une augmentation de l'incidence des tumeurs ovariennes bénignes de la granulosa a été observée chez les rates à des concentrations alimentaires de 0,03 % et 0,1 %. L'exposition systémique (ASC) au bazédoxifène dans ces groupes était 2,6 à 6,6 fois supérieure à celle observée chez les femmes ménopausées ayant reçu 20 mg/jour pendant 14 jours.

L'observation de tumeurs ovariennes bénignes de la granulosa chez les souris femelles et les rates ayant reçu du bazédoxifène est un effet de classe des SERM, lié à leur pharmacologie chez le rongeur lorsqu'ils sont traités pendant leur vie reproductive, quand leurs ovaires sont fonctionnels et sensibles à une stimulation hormonale.

Le bazédoxifène a provoqué des néphropathies spécifiques chez le rat mâle (néphrocalcinoses corticomédullaires et apparition spontanée de néphropathies évolutives chroniques), des adénomes et carcinomes associés à des taux d'exposition de 0,05 à 4 fois, et des rapports de dose basés sur la surface exposée (mg/m<sup>2</sup>), d'environ 0,6 à 22 fois la dose clinique de 20 mg. Ces résultats sont considérés comme spécifiques au rat et ne sont vraisemblablement pas pertinents chez l'homme. Des carcinomes à cellules rénales ont été observés dans une étude d'efficacité sur l'os d'une durée de 18 mois chez le singe cynomolgus ovariectomisé âgé à des taux d'exposition de 0,05 à 16,3 fois et des

rapports de dose basés sur la surface exposée (mg/m<sup>2</sup>), d'environ 0,2 à 24 fois la dose clinique de 20 mg. Ces tumeurs sont connues pour survenir chez les primates non humains âgés et ont été considérées comme spontanées chez les singes âgés et non pertinentes pour l'homme.

Le BZA n'était pas génotoxique ou mutagénique lors de nombreux tests effectués, y compris un test *in vitro* de mutation bactérienne invers, un test *in vitro* de mutation directe de cellules de mammifères sur le locus de la thymidine kinase (TK+/-) de cellules de lymphomes de souris L5178Y, un test *in vitro* d'aberration chromosomique dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) et un test *in vivo* sur des micronucleus de souris.

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité pour la reproduction et les troubles de la fertilité avec le traitement par EC/BZA. Les données suivantes sont basées sur les conclusions des études portant sur le BZA.

Dans des études chez le lapin avec le BZA, des avortements et une incidence accrue d'anomalies du cœur (défaut de la cloison ventriculaire) et du squelette (retards d'ossification, malformations ou mauvais alignement osseux, essentiellement de la colonne vertébrale et du crâne) ont été constatés chez les fœtus à des posologies maternelles toxiques  $\geq 0,5$  mg/kg/jour (1,5 fois l'exposition humaine). Le traitement des rats par le BZA à des posologies maternelles toxiques  $\geq 1$  mg/kg/jour ( $\geq 0,4$  fois la dose humaine par rapport à la surface corporelle) a entraîné une diminution du nombre de fœtus vivants et/ou une réduction du poids corporel des fœtus. Aucune anomalie du développement des fœtus n'a été observée.

Des rates ont reçu des doses journalières de 0,3 à 30 mg/kg (0,15 à 14,6 fois la dose administrée à l'homme par rapport à la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup> [la dose de 20 mg/kg chez l'homme correspond à une dose de 12,3 mg/m<sup>2</sup>]) avant et pendant leur accouplement avec des mâles non traités. Des effets négatifs ont été constatés sur les cycles œstraux et la fertilité dans tous les groupes de femelles traitées par bazédoxifène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé d'estrogènes conjugués

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Cellulose en poudre  
Hypromellose 2208 (100 000 mPa•s) (E464)  
Stéarate de magnésium  
Phosphate de calcium

#### Enrobage inerte

Saccharose  
Cellulose microcristalline  
Hydroxypropylcellulose  
Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)  
Hypromellose 2910 (15 mPa•s) (E464)  
Macrogol (400)

#### Enrobage actif de bazédoxifène

Saccharose  
Hypromellose 2910 (3 mPa•s) (E464)  
Monopalmitate de saccharose  
Acide ascorbique

#### Enrobage coloré

Hypromellose 2910 (6 mPa•s) (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (400)  
Oxyde de fer rouge (E172)

#### Enrobage transparent

Hydroxyéthylcellulose  
Povidone (E1201)  
Polydextrose (E1200) (contient du glucose et du sorbitol)  
Maltitol liquide  
Poloxamère 188

#### Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E172)  
Propylène glycol (E1520)  
Hypromellose 2910 (6 mPa•s)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

A utiliser dans les 60 jours après ouverture du sachet contenant la plaquette.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

28 comprimés à libération modifiée sous plaquette (PVC/Aclar/PVC). Chaque plaquette est emballée dans un sachet en aluminium avec un absorbeur d'oxygène.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigence particulière pour l'élimination.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/960/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 décembre 2014  
Date du dernier renouvellement : 11 novembre 2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Ireland

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **BOÎTE**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimé à libération modifiée  
estrogènes conjugués/bazédoxifène

#### **2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 0,45 mg d'estrogènes conjugués et de l'acétate de bazédoxifène équivalent à 20 mg de bazédoxifène.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi : lactose, saccharose, polydextrose et maltitol liquide. Voir la notice pour plus d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés à libération modifiée

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
**Avaler le comprimé en entier.**  
Voie orale

#### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

#### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
**A utiliser dans les 60 jours après ouverture du sachet contenant la plaquette.**

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/960/001 28 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

DUAVIVE 0,45/20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE****SACHET DE LA PLAQUETTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimé à libération modifiée  
estrogènes conjugués/bazédoxifène

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 0,45 mg d'estrogènes conjugués et de l'acétate de bazédoxifène équivalent à 20 mg de bazédoxifène.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi : lactose, saccharose, polydextrose et maltitol liquide. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés à libération modifiée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
**Avaler le comprimé en entier.**  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREPTION**

EXP  
**A utiliser dans les 60 jours après ouverture du sachet contenant la plaquette.**

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 C.  
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/960/001 28 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimé à libération modifiée  
estrogènes conjugués/bazédoxifène

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

## **B. NOTICE**



## **Notice : Information du patient**

### **DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimé à libération modifiée** estrogènes conjugués/bazédoxifène

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce que DUAVIVE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DUAVIVE
3. Comment prendre DUAVIVE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver DUAVIVE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que DUAVIVE et dans quel cas est-il utilisé ?**

DUAVIVE est un médicament qui contient deux principes actifs, les estrogènes conjugués et le bazédoxifène. Les estrogènes conjugués font partie d'un groupe de médicaments appelés traitements hormonaux substitutifs (THS). Le bazédoxifène appartient à un groupe de médicaments non hormonaux appelé modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM).

DUAVIVE est utilisé chez les femmes ménopausées qui ont encore leur utérus et qui n'ont pas eu de règles naturelles au cours des 12 derniers mois.

DUAVIVE est utilisé dans le soulagement des symptômes survenant après la ménopause.

Pendant la ménopause, la quantité d'estrogènes produits par le corps de la femme diminue. Cela peut provoquer divers symptômes, notamment une sensation de chaleur sur le visage, le cou et la poitrine (« bouffées de chaleur »). DUAVIVE soulage ces symptômes après la ménopause. Ce médicament ne vous sera prescrit que si vos symptômes vous gênent considérablement dans votre vie quotidienne et que votre médecin considère que les autres types de THS ne sont pas appropriés pour vous.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DUAVIVE ?**

##### **Antécédents médicaux et bilans réguliers**

L'utilisation de DUAVIVE présente des risques, qui doivent être pris en compte avant de commencer à prendre ce médicament ou de continuer à le prendre.

Il n'y a pas d'expérience quant à l'utilisation de DUAVIVE pour traiter des femmes ayant une ménopause prématurée (causée par une déficience ovarienne ou par une chirurgie).

Avant que vous commenciez à prendre ce médicament, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Votre médecin peut également décider de pratiquer un

examen clinique, qui peut inclure un examen de vos seins et/ou un examen interne, si nécessaire ou si vous avez des problèmes particuliers. Informez votre médecin de vos éventuels problèmes médicaux ou maladies.

Lorsque vous avez commencé ce médicament, vous devez faire des bilans réguliers (au moins une fois par an) chez votre médecin. Lors de ces bilans, discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques de la poursuite de DUAVIVE. Il est recommandé :

- d'effectuer régulièrement des examens au niveau des seins et des frottis vaginaux, recommandés par votre médecin,
- de contrôler régulièrement vos seins afin de détecter tout changement tels que des capitons sur la peau, des modifications du mamelon ou des masses visibles ou palpables.

### **Ne prenez jamais DUAVIVE**

- Si vous êtes allergique aux estrogènes conjugués, au bazédoxifène ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein ou si on suspecte ce cancer chez vous.
- Si vous avez ou avez déjà eu un cancer sensible aux estrogènes, comme le cancer de la paroi de l'utérus (l'endomètre) ou si on suspecte ce type de cancer chez vous.
- Si vous avez récemment eu des saignements vaginaux inexpliqués.
- Si vous avez un épaissement trop important de la paroi de l'utérus (une hyperplasie de l'endomètre) non traité.
- Si vous avez ou avez déjà eu un caillot de sang dans une veine (une thrombose), par exemple dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire) ou les yeux (thrombose veineuse rétinienne).
- Si vous avez un problème de coagulation du sang (par exemple un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine).
- Si vous avez ou avez récemment eu une maladie due à des caillots de sang dans les artères, comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une angine de poitrine.
- Si vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie et que les tests de votre fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Si vous êtes enceinte ou que vous pouvez encore tomber enceinte ou si vous allaitez.
- Si vous avez une maladie rare du sang appelée porphyrie, qui est transmise par la famille (héritée).

Si vous n'êtes pas sûre de l'un des points ci-dessus, **adressez-vous à votre médecin** avant de prendre ce médicament. Si l'un des problèmes ci-dessus apparaît pour la première fois pendant que vous prenez ce médicament, arrêtez de le prendre immédiatement et consultez votre médecin sans attendre.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous avez déjà eu l'un des problèmes suivants, car ils pourraient réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par DUAVIVE. Dans ce cas, vous devrez voir votre médecin plus souvent pour faire des bilans :

- fibromes à l'intérieur de votre utérus
- croissance de la paroi de l'utérus hors de l'utérus (endométriose) ou antécédents d'une croissance excessive de la paroi de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre)
- risque accru de développer des caillots de sang [voir "Caillots de sang dans une veine (thrombose)"]
- risque accru de développer un cancer sensible aux œstrogènes (comme avoir une mère, une sœur ou grand-mère qui a eu un cancer du sein)
- hypertension artérielle
- maladie du foie, par exemple une tumeur bénigne du foie
- diabète
- calculs biliaires
- migraine ou maux de tête sévères

- maladie rare du système immunitaire touchant de nombreux organes du corps (lupus érythémateux disséminé ou LED)
- crises convulsives (épilepsie)
- asthme
- maladie touchant le tympan et l'audition (otosclérose)
- quantité élevée de graisses (triglycérides) dans votre sang
- rétention d'eau due à des problèmes cardiaques ou rénaux

**Arrêtez de prendre DUAVIVE et consultez immédiatement un médecin**

Si vous remarquez l'un des problèmes suivants :

- un des problèmes mentionnés sous « Ne prenez jamais DUAVIVE »
- une coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse). Celle-ci peut être le signe d'une maladie du foie
- une augmentation importante de votre tension artérielle (les symptômes possibles sont des maux de tête, de la fatigue, des étourdissements)
- des maux de tête de type migraine, qui apparaissent pour la première fois
- si vous tombez enceinte
- vous remarquez des signes de caillot de sang, comme un gonflement douloureux et une rougeur des jambes, une douleur soudaine à la poitrine ou des difficultés à respirer. Pour plus d'informations, voir « Caillots de sang dans une veine (thrombose) »

## **DUAVIVE et cancer**

### ***Épaississement excessif de la paroi de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre) et cancer de la paroi de l'utérus (cancer endométrial)***

Ce médicament contient des œstrogènes conjugués et le bazédoxifène. Il est utilisé pour traiter les femmes qui ont un utérus.

Quand vous êtes traitée par DUAVIVE, ne prenez pas d'autres œstrogènes car cela pourrait augmenter le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Si vous avez des saignements vaginaux inattendus, **vous devez contacter votre médecin le plus rapidement possible.**

### ***Cancer du sein***

Des données montrent que la prise d'une thérapie hormonale substitutive (THS) par œstrogènes seuls augmente le risque de cancer du sein. Ce risque accru dépend de la durée de suivi de la THS. Le risque supplémentaire devient significatif au bout de 3 années de suivi. Après avoir arrêté de la THS, le risque additionnel diminuera dans le temps, mais pourra perdurer 10 ans ou plus si vous avez suivi un THS pendant plus de 5 ans.

L'effet de DUAVIVE sur le risque de cancer du sein pourrait être du même ordre que celui de la THS combinée œstroprogestative.

**Contrôlez régulièrement vos seins. Consultez votre médecin le plus rapidement possible, si vous remarquez des changements au niveau de vos seins, comme :**

- des capitons cutanés
- des modifications du mamelon
- des masses visibles ou palpables

### ***Cancer ovarien***

Le cancer ovarien est rare (beaucoup plus rare que le cancer du sein). L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien.

Le risque de cancer ovarien varie en fonction de l'âge. Par exemple, chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes

sur 2 000 sur une période de cinq ans. Chez les femmes ayant pris un THS pendant 5 ans, il y aura environ 3 cas sur 2 000 utilisatrices (soit environ 1 cas supplémentaire). Adressez-vous à votre médecin si vous êtes inquiète.

L'effet de DUAVIVE sur le risque de cancer ovarien n'est pas connu.

### **DUAVIVE et votre cœur ou votre circulation**

#### ***Caillots de sang dans une veine (thrombose)***

DUAVIVE peut augmenter le risque de caillots de sang.

Le traitement par les estrogènes seuls ou par le bazedoxifène seul augmente le risque de formation de caillots de sang dans les veines (également appelée thrombose veineuse profonde, ou TVP), en particulier pendant la première année de prise de ces médicaments.

Les caillots de sang peuvent être graves, et si l'un d'eux arrive jusqu'aux poumons, il peut provoquer des douleurs de poitrine, un essoufflement, un collapsus ou même le décès.

Étant donné qu'un caillot de sang a plus de risque de se former dans vos veines lorsque vous vieillissez et si l'une des conditions suivantes vous concerne, informez rapidement votre médecin :

- si vous n'êtes pas capable de marcher pendant une longue période en raison d'une intervention chirurgicale majeure, de blessure ou de maladie (voir aussi la rubrique 3, si vous devez être opérée)
- si vous avez un surpoids important ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ )
- si vous avez un problème de coagulation du sang qui nécessite un traitement au long court avec un médicament utilisé dans la prévention des caillots de sang
- si l'un de vos proches parents a déjà eu un caillot de sang dans la jambe, le poumon ou un autre organe
- si vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED)
- si vous avez un cancer.

**Si l'un de ces problèmes vous concerne**, adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### ***Maladie du cœur (crise cardiaque)***

Il n'existe aucune preuve que le THS permet d'éviter une crise cardiaque. Des données d'études randomisées n'ont pas montré de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement par oestrogène seul.

#### ***Accident vasculaire cérébral (AVC)***

Le risque de présenter un accident vasculaire cérébral est environ 1,5 fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices. Le nombre de cas supplémentaire d'accident vasculaire cérébral dû à l'utilisation d'une THS augmente avec l'âge.

Pour les femmes âgées d'une cinquantaine d'années ne prenant pas une THS, en moyenne, il est estimé que 8 femmes sur 1 000 présenteront un accident vasculaire cérébral sur une période de 5 ans. Pour les femmes âgées d'une cinquantaine d'années prenant une THS, il est estimé que 11 utilisatrices sur 1 000 présenteront un accident vasculaire cérébral sur 5 ans (soit 3 cas supplémentaires).

L'effet de DUAVIVE sur le risque d'accident vasculaire cérébral pourrait être du même ordre que celui de la THS combinée œstroprogestative.

Les autres éléments qui peuvent augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral incluent :

- le vieillissement
- l'hypertension artérielle
- le tabagisme

- la consommation d'une quantité importante d'alcool
- des battements de cœur irréguliers

### **Si vous devez être opérée**

Si vous devez être opérée, informez votre chirurgien que vous prenez DUAVIVE. Vous devrez peut-être arrêter de prendre DUAVIVE environ 4 à 6 semaines avant l'opération, afin de réduire le risque de caillot de sang (voir Caillots de sang dans une veine). Demandez à votre médecin quand vous pourrez prendre ce médicament à nouveau.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Autres affections**

Si vous avez l'une des maladies suivantes, votre médecin doit vous surveiller :

- problèmes rénaux
- quantité élevée de graisses (triglycérides) préexistante dans votre sang
- problèmes au niveau du foie
- asthme
- crises convulsives (épilepsie)
- migraine
- lupus érythémateux disséminé (LED, une maladie rare du système immunitaire touchant de nombreux organes du corps)
- rétention d'eau

Le traitement par les estrogènes n'empêche pas les pertes de mémoire. Des données montrent un risque accru de pertes de mémoire chez les femmes qui commencent à prendre des estrogènes après l'âge de 65 ans. Demandez conseil à votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et DUAVIVE**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent interférer avec l'effet de DUAVIVE. Cela pourrait entraîner des saignements irréguliers. Ceci s'applique aux médicaments suivants :

- médicaments contre l'épilepsie (tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine) ;
- médicaments contre la tuberculose (tels que la rifampicine, la rifabutine) ;
- médicaments contre l'infection à VIH (tels que la névirapine, l'éfavirenz, le ritonavir et le nelfinavir) ;
- produits à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)

DUAVIVE peut modifier l'effet de certains médicaments :

- Un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie (la lamotrigine), cela pourrait augmenter la fréquence des crises d'épilepsie.

### **Grossesse et allaitement**

Ce médicament ne doit être utilisé que par des femmes ménopausées. Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être. Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

DUAVIVE a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Si vous vous sentez somnolente après avoir pris ce médicament, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

Il a été signalé que le composant bazédoxifène de ce médicament cause des problèmes de vue, comme une vue floue. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser de machines avant que votre médecin ne vous y autorise.

## **DUAVIVE contient du lactose, du saccharose, du maltitol liquide, du glucose et du sorbitol**

Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient 0,0088 mg de sorbitol dans chaque comprimé.

## **3. Comment prendre DUAVIVE ?**

Votre médecin tentera de vous prescrire la dose la plus faible pour traiter vos symptômes pendant une période la plus courte possible. Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que cette dose est trop ou pas assez forte.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour.  
Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau.

Vous pouvez prendre le comprimé à n'importe quelle heure de la journée, avec ou sans aliments. Cependant, il est conseillé de prendre le comprimé à la même heure chaque jour car cela vous aidera à penser à le prendre.

Vous devez continuer à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous l'aura dit. Pour fonctionner, ce médicament doit être pris tous les jours, conformément à l'ordonnance.

## **Si vous avez pris plus de DUAVIVE que vous n'auriez dû**

Appelez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez pris trop de comprimés, vous pouvez avoir des nausées (se sentir mal) ou vomir. Vous pouvez avoir les seins sensibles, des étourdissements, des douleurs abdominales, une somnolence/fatigue ou avoir des saignements vaginaux pendant une courte période.

## **Si vous oubliez de prendre DUAVIVE**

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est quasiment l'heure de prendre le comprimé suivant, sautez le comprimé oublié et ne prenez que le comprimé prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

## **Si vous arrêtez de prendre DUAVIVE**

Si vous décidez d'arrêter de prendre ce médicament avant d'avoir terminé le traitement prescrit, parlez-en d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre DUAVIVE et consultez immédiatement un médecin si vous avez l'un des effets indésirables graves suivants :**

**Peu fréquent :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 100

- Si vous commencez à avoir des migraines ou maux de tête intenses.

**Rare :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 1 000

- Signes de caillot de sang, comme un gonflement douloureux et une rougeur des jambes, des douleurs soudaines dans la poitrine ou des difficultés à respirer.
- Signes de caillot de sang dans l'œil (veine rétinienne), comme un trouble visuel d'un seul côté, y compris une perte de la vue, des douleurs et un gonflement de l'œil, en particulier s'ils apparaissent brusquement.
- Réaction allergique sévère : les symptômes peuvent inclure une respiration soudainement sifflante et des douleurs ou une oppression de la poitrine, un gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, des difficultés à respirer, un collapsus.
- Gonflement des yeux, du nez, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, des difficultés à respirer, des étourdissements sévères ou des évanouissements sévères, une éruption cutanée (symptômes d'angioedème).
- Symptômes de pancréatite, qui peuvent inclure des douleurs intenses dans la partie haute de l'abdomen pouvant se propager dans le dos, accompagnées d'un gonflement abdominal, d'une fièvre, de nausées et de vomissements.
- Douleurs abdominales d'apparition brusque et présence de sang rouge vif dans les selles, avec ou sans diarrhée, dues à un blocage soudain d'une artère alimentant les intestins (colite ischémique).
- Crise cardiaque ; les symptômes incluent généralement des douleurs, y compris des douleurs à la poitrine qui s'étendent à la mâchoire, au cou et au haut du bras. En plus de la douleur, vous pouvez avoir des sueurs, vous sentir essoufflée, fatiguée ou nauséuse et vous évanouir.

**Très rare :** pouvant affecter jusqu'à 1 patiente sur 10 000

- Élévation importante de votre tension artérielle (les symptômes possibles sont les maux de tête, la fatigue, les étourdissements).
- Érythème polymorphe : les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée qui se manifeste par des taches rose-rouge, en particulier sur la paume des mains ou la plante des pieds, pouvant former des cloques. Vous pouvez également avoir des plaies dans la bouche, au niveau des yeux et des organes génitaux et avoir de la fièvre.

**Fréquence indéterminée :** ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Autres réactions oculaires (vision d'étincelles ou de flashes de lumière, rétrécissement du champ visuel et un gonflement de l'œil ou de la paupière)

#### **Autres effets secondaires**

**Très fréquent :** pouvant toucher plus d'1 patiente sur 10

- Douleur abdominale (douleur au niveau de l'estomac)

**Fréquent :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 10

- Spasmes musculaires (y compris crampes aux jambes)
- Constipation
- Diarrhée
- Nausée
- Candidoses (infection vaginale fongique)
- Augmentation des taux de triglycérides (substances grasses dans le sang)

**Peu fréquent :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 100

- Maladie de la vésicule biliaire (par ex. calculs biliaires, inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite))

Les effets secondaires suivants ont été observés lorsque les estrogènes conjugués et/ou le bazédoxifène (les principes actifs de ce médicament) étaient utilisés seuls et pourraient également survenir avec ce médicament :

**Très fréquent :** pouvant affecter plus d'1 patiente sur 10

- Bouffées de chaleur
- Crampes musculaires
- Gonflement visible du visage, des mains, des jambes, des pieds ou des chevilles (œdème périphérique)

**Fréquent :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 10

- Douleur, tension, gonflement des seins
- Écoulement par les mamelons
- Douleur articulaire
- Alopécie (perte des cheveux)
- Modification du poids (augmentation ou diminution du poids)
- Augmentation des enzymes du foie (identifiée lors des tests de routine de la fonction hépatique)
- Bouche sèche
- Somnolence
- Urticaire
- Éruption cutanée
- Démangeaisons

**Peu fréquent :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 100

- Inflammation du vagin
- Écoulement vaginal
- Érosion cervicale découverte lors d'un examen médical
- Caillot de sang dans les veines de la jambe
- Caillot de sang dans les poumons
- Caillot de sang dans une veine à l'arrière de l'œil (veine rétinienne) pouvant entraîner une perte de la vue
- Nausées (se sentir mal)
- Maux de tête
- Migraine
- Etourdissement
- Changements d'humeur
- Nervosité
- Dépression
- Pertes de mémoire (démence)
- Modification de l'intérêt porté au sexe (augmentation ou baisse de la libido)
- Décoloration de la peau du visage ou d'autres parties du corps
- Augmentation de la pousse des poils et des cheveux



- Difficulté à porter des lentilles de contact

**Rare :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 1 000

- Douleur pelvienne
- Modifications du tissu mammaire
- Vomissement
- Irritabilité
- Effet sur la régulation du taux de sucre (glucose) dans votre sang, y compris augmentation
- Aggravation de l'asthme
- Aggravation de l'épilepsie (crises convulsives)
- Croissance d'un méningiome bénin, une tumeur non cancéreuse des membranes qui entourent le cerveau ou la moelle épinière

**Très rare :** pouvant toucher jusqu'à 1 patiente sur 10 000

- Bosses rouges douloureuses sur la peau
- Aggravation de la chorée (trouble neurologique existant qui se caractérise par des mouvements spasmodiques involontaires du corps)
- Développement d'hémangiomes hépatiques, des tumeurs bénignes (non cancéreuses) du foie
- Taux faibles de calcium dans le sang (hypocalcémie) ; souvent aucun symptôme n'indique que votre calcium sanguin est faible, mais vous pouvez vous sentir fatiguée, avoir un malaise général, être déprimée et être déshydratée si votre hypocalcémie est sévère. Ces sensations peuvent s'accompagner de douleurs osseuses et abdominales. Des calculs rénaux peuvent se former et provoquer des douleurs sévères au milieu du dos (colique néphrétique)
- Aggravation de la porphyrie, une maladie rare du sang qui est transmise au sein des familles (héritée)

**Fréquence indéterminée :** ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Palpitations (conscience des battements du cœur)
- Sécheresse oculaire, douleur oculaire, acuité visuelle réduite, déficience visuelle, blépharospasme (clignement anormal involontaire ou spasme des paupières)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver DUAVIVE**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

A utiliser dans les 60 jours après ouverture du sachet contenant la plaquette.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient DUAVIVE**

Les substances actives sont les estrogènes conjugués et le bazédoxifène. Chaque comprimé contient 0,45 mg d'estrogènes conjugués et de l'acétate de bazédoxifène équivalent à 20 mg de bazédoxifène.

Les autres composants sont : lactose monohydraté, saccharose, monopalmitate de saccharose, polydextrose (E1200, contenant du glucose et du sorbitol) et maltitol liquide (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, cellulose en poudre, hydroxypropylcellulose, hydroxyéthylcellulose, stéarate de magnésium, acide ascorbique, hypromellose (E464), povidone (E1201), poloxamère 188, phosphate de calcium, dioxyde de titane (E171), macrogol (400), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172) et propylène glycol (E1520).

### **Qu'est-ce que DUAVIVE et contenu de l'emballage extérieur**

Le comprimé à libération modifiée de DUAVIVE 0,45 mg/20 mg est un comprimé rose ovale portant la mention « 0.45/20 » sur une face.

Les comprimés à libération modifiée sont conditionnés dans des plaquettes en PVC/Aclar/PVC contenant 28 comprimés. Chaque plaquette est emballée dans un sachet en aluminium avec un absorbeur d'oxygène.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België / Belgique / Belgien**  
**Luxembourg / Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
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  
Тел: +359 2 970 4333

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

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

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

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

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

**Deutschland**

Pfizer PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0) 30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel.: +34 91 591 12 79

**France**

Pfizer  
Tel +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  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 5500

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.