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 estrogèno-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).
- Porphyrie.

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 estrogèno-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 bazédoxifène) 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^2), 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 thrombophilique 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 récidive, 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 systémique 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ou rare (≥ 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^2)

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^2)

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 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	Angiœdème ; 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
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		
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/

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site

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 définit 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 17α/β-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 oestrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, les estrogènes seuls augmentent le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer. L'addition de bazédoxifène, 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 irrégulièrs 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 ± ET à l'équilibre (n = 24)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	ASCss (ng·h/ml)
Bazédoxifène	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Taux total d'estrone ajusté par rapport au taux avant traitement	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 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 ± 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 17β-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 17β-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 ± 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 à 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^2), 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^2), 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 i*n 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 ≥ 0,5 mg/kg/jour (1,5 fois l'exposition humaine). Le traitement des rats par le BZA à des posologies maternelles toxiques ≥ 1 mg/kg/jour (≥ 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^2 [la dose de 20 mg/kg chez l'homme correspond à une dose de 12,3 mg/m^2]) 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

06/2024

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

24F24