

## MONOGRAPHIE

Pr **DUAVIVE**<sup>MC</sup>

(comprimés à libération modifiée d'estrogènes conjugués et de bazédoxifène)

0,45 mg d'estrogènes conjugués et 20 mg de bazédoxifène sous forme d'acétate de bazédoxifène

Hormones estrogènes et modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes

Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :  
11 septembre 2018

M.C. de Wyeth LLC  
Pfizer Canada inc., licencié  
© Pfizer Canada inc. 2018

Numéro de contrôle : 210469

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	22
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	38
TOXICOLOGIE .....	39
RÉFÉRENCES .....	43
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>48</b>

Comprimés à libération modifiée d'estrogènes conjugués et de bazédoxifène

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ****RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Orale	Comprimé à libération modifiée  0,45 mg d'estrogènes conjugués et 20 mg de bazédoxifène sous forme d'acétate de bazédoxifène	Saccharose, lactose <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

DUAVIVE (estrogènes conjugués/bazédoxifène) est indiqué pour soulager les symptômes vasomoteurs modérés ou sévères associés à la ménopause chez la femme non hystérectomisée.

DUAVIVE ne doit pas être administré en association avec un progestatif ni avec un autre estrogène ou un autre modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (MSRE) (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

**Personnes âgées (> 75 ans)**

L'emploi de DUAVIVE n'a pas été évalué chez les femmes de plus de 75 ans; par conséquent, il n'est pas recommandé chez cette population de patientes (*voir ESSAIS CLINIQUES, Personnes âgées et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées*).

**Enfants**

L'emploi de DUAVIVE est contre-indiqué chez l'enfant.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Présence ou antécédents de thromboembolie veineuse (comme la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire) ou présence de thrombophlébite

- Présence ou antécédents de maladies thromboemboliques artérielles, telles qu'un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne
- Hypersensibilité (p. ex., œdème angioneurotique, anaphylaxie) aux estrogènes, au bazedoxifène, à l'un des autres ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant (*voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients*)
- Saignements utérins anormaux d'origine indéterminée
- Antécédents de cancer du sein ou présence confirmée ou présumée de cette affection
- Néoplasie maligne estrogénodépendante, confirmée ou présumée (p. ex., cancer de l'endomètre)
- Dysfonctionnement ou affection hépatiques, tant et aussi longtemps que les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ne sont pas revenus à la normale
- Hyperplasie de l'endomètre
- Déficit connu en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, ou autres anomalies du bilan de thrombophilie
- Grossesse confirmée ou soupçonnée, femmes en âge de procréer et allaitement
- Cécité complète ou partielle résultant d'une atteinte vasculaire ophtalmique

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Dans le cadre de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*), on a examiné les bienfaits et les risques pour la santé d'un traitement par voie orale comportant des *estrogènes seuls* (n = 10 739) chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans.

On a observé dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHI (âge moyen de 63,6 ans) un risque accru d'*accident vasculaire cérébral* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont reçu pendant 6,8 ans un traitement par des estrogènes conjugués équinés à 0,625 mg par jour, comparativement à celles qui ont reçu des comprimés placebo.

Les points suivants doivent donc être examinés avec soin au moment de prescrire des estrogènes :

- **Ne pas** prescrire d'estrogènes pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Prescrire la **dose minimale efficace** pour l'indication approuvée.
- Limiter le traitement hormonal à **la plus courte durée possible** pour l'indication approuvée.

### Carcinogénèse et mutagenèse

#### *Cancer du sein*

Dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHI, on n'a pas décelé de différence statistiquement significative entre les femmes ayant subi une hystérectomie qui ont été traitées par des

estrogènes conjugués équinés et celles qui ont reçu un placebo quant au taux de cancer du sein invasif.

Il est recommandé de ne pas prescrire d'estrogènes aux femmes qui ont ou ont déjà eu un cancer du sein (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

La prudence s'impose lorsqu'on prescrit des estrogènes aux femmes qui présentent des facteurs de risque associés à l'apparition d'un cancer du sein, notamment de lourds antécédents familiaux de cancer du sein (chez une parente du premier degré), ou un trouble mammaire lié à un accroissement du risque (résultats anormaux à la mammographie ou hyperplasie atypique à la biopsie).

Il convient également d'évaluer les autres facteurs de risque connus de cancer du sein : nulliparité, obésité, apparition précoce des règles, âge avancé à la première grossesse menée à terme et ménopause tardive.

On recommande au médecin traitant de faire passer une mammographie à sa patiente avant la mise en route de l'hormonothérapie (HT) et de répéter cet examen à intervalles réguliers durant le traitement, s'il le juge nécessaire, en tenant compte des risques perçus chez la patiente.

Le médecin doit évaluer soigneusement les bienfaits globaux et les risques de l'HT, et en discuter avec la patiente.

*Le médecin doit également conseiller à la patiente d'effectuer l'autoexamen des seins à intervalles réguliers.*

### ***Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'endomètre***

On a signalé une augmentation du risque d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre associé à l'estrogénothérapie non compensée chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie. Le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes qui suivent une estrogénothérapie non compensée est d'environ 2 à 12 fois plus élevé que chez celles qui ne prennent pas ce traitement et semble dépendre de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes administrée.

DUAVIVE contient un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (MSRE). Cet ingrédient réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre qui peut être associé à la prise des estrogènes conjugués contenus dans DUAVIVE. L'hyperplasie de l'endomètre pourrait être un précurseur du cancer de l'endomètre. Les femmes qui sont traitées par DUAVIVE ne doivent pas prendre d'autres types d'estrogène, car l'administration simultanée de DUAVIVE et d'autres estrogènes peut accroître le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

On observe parfois des saignements intermenstruels et des microrragies au cours du traitement par DUAVIVE. Si de tels symptômes se manifestent au bout d'un certain temps ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause en pratiquant éventuellement une biopsie de l'endomètre afin d'écartier la possibilité d'un cancer de l'endomètre.

## **Cancer de l'ovaire**

Selon certaines études épidémiologiques récentes, l'emploi d'une HT par des estrogènes seuls a été associé à un risque accru de cancer de l'ovaire, plus particulièrement lorsque l'HT se prolonge pendant 5 ans ou plus.

## **Système cardiovasculaire**

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

Les résultats de l'étude WHI révèlent que l'emploi d'estrogènes seuls est associé à une augmentation du risque d'AVC chez les femmes ménopausées.

### ***Résultats de l'étude WHI***

Chez 10 000 femmes hystérectomisées ayant suivi une HT comportant des estrogènes seuls pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé, par rapport au groupe placebo :

- 12 cas de plus d'AVC (44 par rapport à 32);
- aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence de la maladie coronarienne.

En cas d'AVC avéré ou présumé, il faut immédiatement mettre fin au traitement par DUAVIVE (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***Tension artérielle***

L'HT entraîne parfois une hausse tensionnelle. Il faut donc surveiller la tension artérielle durant ce traitement et déterminer les causes de toute hausse observée chez une patiente qui était auparavant normotendue ou hypertendue. Il se peut que l'on doive mettre fin à l'HT.

## **Oreilles/nez/gorge**

### ***Otosclérose***

Il faut user de prudence quand on administre des estrogènes à des patientes atteintes d'otosclérose.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### ***Métabolisme du glucose et des lipides***

On a observé une baisse de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides chez un pourcentage significatif de patientes ménopausées ou en péri-ménopause. Il faut surveiller de près les diabétiques ou les patientes prédisposées au diabète pour dépister toute modification du métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier du taux sanguin de triglycérides.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. On recommande aussi de prendre des mesures pour abaisser la lipidémie avant d'amorcer le traitement.

### Hypertriglycémie

DUAVIVE n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes dont le taux initial de triglycérides était > 300 mg/dL (3,4 mmol/L).

Le bazédoxifène est susceptible d'accroître le taux sérique de triglycérides; par conséquent, la prudence est de mise chez les femmes qui présentent une hypertriglycémie. L'emploi du bazédoxifène n'a pas été évalué chez les femmes dont le taux de triglycérides est > 300 mg/dL (3,4 mmol/L).

Chez les femmes qui accusent une hypertriglycémie, la prise d'estrogènes seuls peut accentuer l'élévation du taux plasmatique de triglycérides, ce qui risque d'entraîner une pancréatite et d'autres complications. En cas de pancréatite, il faut envisager l'arrêt du traitement par DUAVIVE.

### ***Synthèse de l'hème***

Les femmes atteintes de porphyrie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

### ***Métabolisme du calcium et du phosphore***

Comme la prise prolongée d'estrogènes influence le métabolisme du calcium et du phosphore, ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui souffrent de troubles métaboliques ou de maladies osseuses malignes associés à une hypercalcémie et aux femmes atteintes d'insuffisance rénale.

### ***Hypothyroïdie***

L'administration d'estrogènes entraîne une hausse du taux de globuline fixant la thyroxine (TBG). En cas d'administration concomitante d'estrogènes et d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de cette dernière. Il faut également surveiller la fonction thyroïdienne de la patiente pour s'assurer que ses taux d'hormones thyroïdiennes libres demeurent à l'intérieur des limites acceptables (*voir Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire*).

### ***Autres affections***

DUAVIVE contient du lactose. Chez les patientes atteintes d'affections héréditaires rares telles que l'intolérance au galactose, le déficit en lactase et la malabsorption du glucose-galactose, la gravité du cas doit être prise en sérieuse considération avant de prescrire DUAVIVE. Ces patientes doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

### **Appareil génito-urinaire**

#### ***Saignement vaginal***

En présence d'un saignement vaginal jugé anormal en raison de sa durée, de son irrégularité ou de son abondance pendant le traitement, on devra procéder à des épreuves diagnostiques afin d'exclure la possibilité d'un cancer de l'utérus, et on devra réévaluer le traitement.

### ***Fibromyome utérin***

L'estrogénothérapie peut entraîner une augmentation de la taille des fibromyomes utérins existants. Si les fibromyomes augmentent de volume ou deviennent sensibles ou douloureux, il faudra mettre fin au traitement et effectuer les examens appropriés.

### ***Endométriose***

La prise d'estrogènes peut entraîner l'apparition ou l'aggravation de symptômes et de signes physiques associés à une endométriose déjà diagnostiquée.

### **Hématologie**

#### ***Thromboembolie veineuse (TEV)***

Les données épidémiologiques actuelles révèlent que l'emploi d'estrogènes est lié à un risque accru de TEV chez les femmes ménopausées.

Chez 10 000 femmes ayant suivi une HT comportant des *estrogènes seuls* pendant 1 an dans le cadre de l'étude WHI, on a relevé 7 cas de plus de TEV, sans observer toutefois de différence statistiquement significative pour ce qui est de la fréquence de l'embolie pulmonaire.

On sait que les MSRE (y compris le bazédoxifène, le MSRE qui contient DUAVIVE) augmentent le risque de TEV et qu'il en va de même pour les estrogènes.

Les femmes qui sont atteintes de TEV ou qui ont des antécédents de TEV ne doivent pas prendre DUAVIVE (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Parmi les facteurs de risque de TEV généralement admis, mentionnons les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV chez un parent direct à un âge relativement jeune peut être le signe d'une prédisposition génétique), l'obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) et le lupus érythémateux disséminé. Le tabagisme augmente le risque de TEV, qui s'accroît également avec l'âge.

Une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme important peuvent accroître temporairement le risque de TEV. Chez les femmes sous HT, il faut instituer des mesures visant à prévenir une TEV à la suite d'une intervention chirurgicale. De plus, il convient de surveiller étroitement les patientes qui présentent des varices. Il faut être à l'affût des manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie pulmonaire). En présence de telles manifestations ou lorsqu'on en soupçonne l'existence, il faut cesser immédiatement le traitement par DUAVIVE compte tenu du risque d'invalidité prolongée ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, on interrompra le traitement par DUAVIVE au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale susceptible d'augmenter le risque de thromboembolie ou durant les périodes d'immobilisation prolongée. En outre, il faudra recommander aux femmes traitées par DUAVIVE qui entreprennent un voyage nécessitant une immobilisation prolongée de se dégourdir régulièrement en cours de route.



## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

### ***Maladie de la vésicule biliaire***

Le risque d'affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale serait de deux à quatre fois plus élevé chez les femmes ménopausées qui prennent des estrogènes seuls.

### ***Ictère***

La prudence est de mise chez les femmes qui ont des antécédents de troubles hépatiques ou biliaires. Si un ictère cholestatique se manifeste durant le traitement, on doit mettre fin à ce dernier et faire les examens appropriés. Un dysfonctionnement hépatique peut amoindrir la biotransformation de DUAVIVE.

### ***Hémangiome hépatique***

Il faut être particulièrement prudent quand on administre des estrogènes aux femmes ayant un hémangiome hépatique, car ils peuvent aggraver cette malformation.

### ***Bilan de la fonction hépatique***

Il convient d'établir un bilan périodique de la fonction hépatique dans les cas présumés de maladie hépatique. Pour obtenir des renseignements sur les épreuves des fonctions endocrinienne et hépatique, voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**.

## **Système immunitaire**

### ***Œdème angioneurotique***

Les estrogènes peuvent provoquer ou aggraver les signes et les symptômes de l'œdème angioneurotique, particulièrement chez les femmes atteintes de la forme héréditaire de cette affection.

### ***Lupus érythémateux disséminé***

Il faut être particulièrement prudent quand on administre DUAVIVE aux femmes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé.

## **Système nerveux**

### ***Insuffisance vasculaire cérébrale***

L'apparition de troubles de la vision, de migraine classique, d'aphasie transitoire, de paralysie ou de perte de conscience commande l'arrêt du traitement.

Les patientes qui présentent des antécédents de migraine avec aura et dont les symptômes de migraine réapparaissent ou s'aggravent doivent faire l'objet d'une réévaluation.

### ***Démence***

La *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude clinique de l'étude WHI, avait pour but d'évaluer si l'HT (administration par voie orale d'*estrogènes et d'un progestatif* ou d'*estrogènes seuls*) réduisait le risque de démence chez des femmes ménopausées de 65 ans ou plus (min.-max. : 65-79 ans) qui ne souffraient pas de démence au départ.

Dans le groupe *estrogènes seuls* de l'étude WHIMS (n = 2947), des femmes ayant subi une hystérectomie ont reçu chaque jour 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés ou un placebo pendant 5,21 ans en moyenne. L'extrapolation des résultats à 10 000 femmes traitées pendant 1 an a fait ressortir :

- 12 cas de plus de démence probable (37 avec les *estrogènes seuls* et 25 avec le placebo), mais cette différence n'a pas franchi le seuil de signification statistique.

### ***Épilepsie***

Il faut être particulièrement prudent chez les femmes atteintes d'épilepsie, car les estrogènes, avec ou sans progestatif administré en concomitance, peuvent exacerber cette maladie.

### **Fonction rénale**

#### ***Rétention liquidienne***

Les estrogènes peuvent entraîner une rétention liquidienne.

Par conséquent, la prudence s'impose dans les cas de dysfonctionnement cardiaque ou rénal, ou d'asthme. Si l'aggravation de l'une de ces maladies est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les bienfaits et les risques du traitement doivent être réévalués en fonction du cas considéré.

Les paramètres pharmacocinétiques de DUAVIVE n'ont pas été évalués adéquatement chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale; par conséquent, l'emploi de ce médicament est déconseillé chez cette population de patientes (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, **Posologie recommandée et réglage posologique** et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

### **Populations particulières**

#### **Femmes non ménopausées**

L'emploi de DUAVIVE est déconseillé chez les femmes non ménopausées, puisque l'innocuité de ce médicament n'a pas été établie chez cette population de patientes.

#### **Femmes enceintes**

DUAVIVE ne doit pas être utilisé par les femmes qui sont enceintes ou qui sont susceptibles de le devenir (*voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE, Fertilité, reproduction et tératologie*).

#### **Femmes qui allaitent**

DUAVIVE ne doit pas être employé par les femmes qui allaitent (*voir CONTRE-INDICATIONS*). On ignore si ce médicament passe dans le lait humain. On a retrouvé des quantités mesurables d'estrogènes dans le lait de femmes qui prenaient des estrogènes conjugués. On a démontré que l'administration d'estrogènes aux femmes qui allaitent réduit la quantité et la qualité du lait maternel.

## **Enfants**

L'emploi de DUAVIVE est contre-indiqué chez l'enfant.

## **Personnes âgées (> 75 ans)**

L'emploi de DUAVIVE n'a pas été évalué chez les femmes de plus de 75 ans; par conséquent, il n'est pas recommandé chez cette population de patientes (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées et ESSAIS CLINIQUES, Personnes âgées**).

## **Femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé**

Après l'administration de DUAVIVE, l'exposition générale aux estrogènes conjugués et au bazédoxifène était plus faible chez les femmes obèses que chez les femmes non obèses (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**). Une plus grande réduction de l'exposition au bazédoxifène pourrait être associée à un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre. Il faut donc surveiller et évaluer les femmes qui présentent des saignements utérins après la ménopause ou des saignements utérins inexplicables afin de vérifier la présence d'une hyperplasie de l'endomètre ou d'un cancer.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Avant d'instaurer un traitement par DUAVIVE, on doit procéder à un examen physique complet incluant la prise de la tension artérielle, l'examen des seins et des organes génitaux et un test de Papanicolaou. On doit procéder à une biopsie de l'endomètre au besoin seulement. Les épreuves initiales doivent comprendre une mammographie, la mesure de la glycémie, de la calcémie, de la triglycéridémie et de la cholestérolémie, ainsi que l'évaluation de la fonction hépatique. Il faut confirmer l'absence de grossesse avant d'amorcer le traitement. Le premier examen de suivi doit avoir lieu dans les 3 à 6 mois qui suivent le début du traitement, afin d'évaluer la réponse de la patiente. Par la suite, il convient de procéder au moins 1 fois par année à un examen. Les examens appropriés doivent être effectués régulièrement, à une fréquence déterminée par le médecin.

La fréquence des mammographies doit être basée sur l'âge de la patiente, les facteurs de risque et les résultats des mammographies antérieures.

*Il convient de discuter avec la patiente de l'importance de l'autoexamen régulier des seins.*

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

En ce qui concerne l'induction éventuelle de néoplasmes malins et les effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Les effets indésirables qui sont survenus le plus souvent dans le groupe estrogènes conjugués/bazédoxifène ont été les douleurs abdominales, les spasmes musculaires et les mycoses vulvovaginales.

### **Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

#### *Exposition des patientes à DUAVIVE*

L'innocuité de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène a été évaluée chez 4158 femmes ménopausées qui ont participé à des études comportant la prise de doses multiples de cette association. De ce nombre, il y en a 1224 qui ont été traitées par DUAVIVE (0,45 mg d'estrogènes conjugués/20 mg de bazédoxifène) et 1069 qui ont reçu un placebo. On a évalué l'exposition prolongée de ces femmes à DUAVIVE (sur une période de 2 ans). Au total, 699 femmes ont été exposées à DUAVIVE pendant au moins un an, et 297 femmes y ont été exposées pendant 2 ans.

#### *Effets indésirables ayant justifié l'arrêt du traitement*

Dans les essais cliniques avec répartition aléatoire, 7,5 % des 1224 femmes traitées par DUAVIVE ont abandonné leur traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 10,0 % des 1069 femmes qui avaient reçu un placebo. L'effet indésirable qui a le plus souvent été le principal motif d'abandon du traitement dans les 4 essais menés pendant une durée maximale de 2 ans était les bouffées de chaleur (0,7 % des femmes traitées par DUAVIVE et 1,8 % des femmes ayant reçu un placebo).

Les effets indésirables (quelle qu'en ait été la cause) qui sont survenus chez  $\geq 1$  % des femmes traitées par DUAVIVE au cours des essais comparatifs avec placebo de phase III menés à double insu pendant une durée maximale de 2 ans sont répertoriés dans le tableau 1.

**Tableau 1 Effets indésirables (quelle qu'en ait été la cause) observés chez  $\geq 1$  % des patientes et à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo dans les essais comparatifs avec placebo de phase III sur DUAVIVE**

<b>Appareil ou système (terme privilégié)</b>	<b>DUAVIVE n = 1224 (%)</b>	<b>Placebo n = 1069 (%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	17 (1,4)	13 (1,2)
Tachycardie	14 (1,1)	9 (0,8)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertiges	30 (2,5)	18 (1,7)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Malaise abdominal	26 (2,1)	16 (1,5)
Douleur abdominale	73 (6,0)	56 (5,2)
Douleur abdominale basse	16 (1,3)	10 (0,9)
Douleur abdominale haute	75 (6,1)	50 (4,7)
Diarrhée	90 (7,4)	53 (5,0)
Dyspepsie	74 (6,0)	50 (4,7)
Flatulence	39 (3,2)	30 (2,8)
Gastrite	14 (1,1)	10 (0,9)
Nausées	95 (7,8)	52 (4,9)
Maux de dents	48 (3,9)	41 (3,8)
Vomissements	40 (3,3)	29 (2,7)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	46 (3,8)	39 (3,6)
Douleur thoracique non cardiaque	14 (1,1)	5 (0,5)
Œdème périphérique	46 (3,8)	40 (3,7)
Douleur	45 (3,7)	38 (3,6)
Pyrexie	26 (2,1)	20 (1,9)
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Allergie saisonnière	22 (1,8)	18 (1,7)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	28 (2,3)	20 (1,9)
Cystite	22 (1,8)	17 (1,6)
Gastro-entérite virale	21 (1,7)	9 (0,8)
Rhinopharyngite	180 (14,7)	127 (11,9)
Infection vaginale	13 (1,1)	11 (1,0)
Mycose vulvovaginale	25 (2,0)	7 (0,7)
<b>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</b>		
Morsure d'arthropode	16 (1,3)	5 (0,5)

<b>Appareil ou système (terme privilégié)</b>	<b>DUAVIVE n = 1224 (%)</b>	<b>Placebo n = 1069 (%)</b>
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Hausse de la triglycémie	32 (2,6)	17 (1,6)
Anomalie du frottis cervical	21 (1,7)	15 (1,4)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypertriglycémie	28 (2,3)	19 (1,8)
<b>Troubles des tissus musculo-squelettiques et conjonctifs</b>		
Dorsalgie	181 (14,8)	152 (14,2)
Spasmes musculaires	101 (8,3)	60 (5,6)
Douleur thoracique de nature musculo-squelettique	20 (1,6)	6 (0,6)
Myalgie	100 (8,2)	84 (7,9)
Douleur cervicale	56 (4,6)	42 (3,9)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	60 (4,9)	35 (3,3)
Hypoesthésie	13 (1,1)	7 (0,7)
Céphalées liées à une sinusite	44 (3,6)	24 (2,2)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	51 (4,2)	43 (4,0)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Dysurie	19 (1,6)	12 (1,1)
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>		
Douleur mammaire	34 (2,8)	17 (1,6)
Sensibilité des seins	21 (1,7)	16 (1,5)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	72 (5,9)	62 (5,8)
Congestion nasale	41 (3,3)	21 (2,0)
Douleur oropharyngée	69 (5,6)	50 (4,7)
Congestion pulmonaire	12 (1,0)	6 (0,6)
Rhinorrhée	12 (1,0)	8 (0,7)
Congestion des sinus	31 (2,5)	24 (2,2)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Acné	13 (1,1)	7 (0,7)
Alopécie	26 (2,1)	12 (1,1)
Dermatite de contact	15 (1,2)	8 (0,7)
Sécheresse de la peau	17 (1,4)	6 (0,6)
Prurit	24 (2,0)	16 (1,5)
Éruption cutanée	33 (2,7)	19 (1,8)

<b>Appareil ou système (terme privilégié)</b>	<b>DUAVIVE n = 1224 (%)</b>	<b>Placebo n = 1069 (%)</b>
<b>Troubles vasculaires</b> Hypertension	51 (4,2)	41 (3,8)

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques**

La liste ci-après présente les effets indésirables (quelle qu'en ait été la cause) qui sont survenus chez > 0,1 à < 1 % des femmes traitées par DUAVIVE et à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo dans le cadre des essais comparatifs avec placebo de phase III menés à double insu pendant une durée maximale de 2 ans.

**Troubles sanguins et lymphatiques :** anémie, thrombocytopénie

**Troubles cardiaques :** angine de poitrine

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** surdité, gêne dans l'oreille, mal des transports, vertiges otolithiques

**Troubles endocriniens :** thyroïdite auto-immune, goitre, hypothyroïdie

**Troubles oculaires :** diplopie, troubles oculaires, hémorragie oculaire, douleur oculaire, prurit oculaire, œdème palpébral, ptose palpébrale, photopsie, vision brouillée, altération de la vue

**Troubles gastro-intestinaux :** prurit anal, polype du côlon, douleur gingivale, hématomène, hémorroïdes, ulcération buccale, odynophagie, gêne dans la bouche, douleur buccale, paresthésie buccale, troubles dentaires

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** douleur axillaire, sensation de chaleur, syndrome pseudogrippal, irritabilité, œdème, intolérance à la température

**Troubles hépatobiliaires :** colique biliaire, cholécystite, cholélithiase, douleur hépatique

**Troubles du système immunitaire :** allergie à des substances chimiques, allergie à la poussière de maison

**Infections et infestations :** anthrax, cervicite, diverticulite, mycose, mycose cutanée, herpès génital, zona, infection des voies respiratoires inférieures, herpès buccal, infection génitale haute, rhinite, infection cutanée, infection à staphylocoques, pied d'athlète, amygdalite, infection virale des voies respiratoires supérieures, trichomonase vaginale

**Lésion, intoxication et complications liées à une intervention :** morsure d'animal, fracture du pied, blessure à la tête, lésion articulaire, laceration, fracture d'une côte, accident de la route, hématome traumatique, fracture du poignet

**Épreuves de laboratoire :** hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline, hausse de la glycémie, hausse de la kaliémie, hausse du taux sanguin de thyrostimuline (TSH), hématurie, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase, baisse du nombre de plaquettes, hausse des taux de transaminases, anomalie des échographies utérines, hausse du taux de lipoprotéines de très faible densité, perte de poids, baisse du nombre de leucocytes, augmentation du nombre de leucocytes

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** diminution de l'appétit, diabète sucré, hypokaliémie, augmentation de l'appétit

**Troubles des tissus musculo-squelettiques et conjonctifs** : oignon, bursite, douleur au flanc, douleur à l'aîne, enflure articulaire, gêne musculo-squelettique, douleur pubienne, kyste synovial, tendinite

**Troubles des tissus musculo-squelettiques et conjonctifs** : douleur aux extrémités

**Néoplasmes (bénins, malins et non précisés, kystes et polypes compris)** : lipome, mélanome malin, nævus mélanique, kératose séborrhéique, tumeur de la thyroïde

**Troubles du système nerveux** : sensation de brûlure, dysgueusie, léthargie, somnolence

**Troubles psychiatriques** : rêves anormaux, trouble affectif, humeur dépressive, hausse de la libido, sautes d'humeur, cauchemars, crise de panique

**Troubles rénaux et urinaires** : incontinence

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : kyste mammaire, écoulement mammaire, trouble mammaire, gonflement des seins, polype cervical, cystocèle, dysménorrhée, métrorragie, rectocèle, polype utérin, spasmes utérins, sensation de brûlure vulvovaginale, trouble vulvovaginal

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée, épistaxis, douleur pharyngo-laryngée, pleurésie, congestion des voies respiratoires, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires supérieures

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : chloasma, dermatite, eczéma, anomalies de la croissance des poils et des cheveux, anomalies de la texture des poils et des cheveux, hypertrichose, ongle incarné, douleur cutanée, réaction de photosensibilité, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption pruritique, rosacée, exfoliation cutanée, lésion cutanée, nodule cutané, urticaire

**Troubles vasculaires** : hypotension

Si les symptômes indésirables persistent, on doit remettre en question la prescription d'une HT.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Les estrogènes peuvent diminuer l'efficacité des anticoagulants, des antidiabétiques et des antihypertenseurs.

Les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques (p. ex. barbituriques, dérivés de l'hydantoïne, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone et rifampicine) peuvent nuire à l'activité des estrogènes administrés par voie orale.

On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques d'importance clinique entre les estrogènes conjugués et le bazédoxifène (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, **Considérations posologiques***).

Les résultats d'une étude clinique sur les interactions de DUAVIVE avec d'autres médicaments et les résultats des essais menés sur l'emploi des composants de DUAVIVE (estrogènes conjugués et bazédoxifène) en monothérapie sont présentés ci-après.



## **Cytochrome P450**

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les estrogènes sont partiellement métabolisés par la CYP3A4. Toutefois, dans une étude clinique sur les interactions avec d'autres médicaments, l'administration concomitante d'itraconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4, et de DUAVIVE a entraîné, comparativement à l'administration de DUAVIVE seul, une augmentation de l'exposition au bazédoxifène (de 40 %) et, dans une moindre mesure, de l'exposition aux estrogènes conjugués (de 9 % pour l'estrone totale corrigée en fonction de la valeur initiale et de 5 % pour l'équiline totale).

Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir et le jus de pamplemousse, peuvent faire augmenter la concentration plasmatique d'estrogènes, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables. Une exposition accrue aux estrogènes conjugués est susceptible d'accroître le risque d'hyperplasie de l'endomètre; par conséquent, des mesures diagnostiques adéquates, telle une biopsie de l'endomètre aléatoire ou dirigée, lorsqu'elle est indiquée, doivent être prises afin d'écartier la possibilité de cancer, en présence de saignements utérins anormaux persistants ou récurrents dont on n'a pas établi la cause au cours d'un traitement prolongé par un inhibiteur de la CYP3A4.

Les inducteurs de la CYP3A4, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et la rifampicine, peuvent faire baisser la concentration plasmatique d'estrogènes, ce qui risque d'amoindrir les effets thérapeutiques et/ou de modifier le tableau des saignements utérins associé à l'estrogénothérapie.

Les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) n'interviennent pas beaucoup ou pas du tout dans la biotransformation du bazédoxifène. Le bazédoxifène n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des principales isoenzymes du CYP. Il n'a pas inhibé la CYP3A4, la CYP2D6, la CYP2C9, la CYP2C19 ni la CYP1A2 dans les microsomes de foie humain lorsqu'il a été utilisé à des concentrations qui entraînent en principe des interactions médicamenteuses d'importance clinique. Après avoir administré du bazédoxifène à des rats, on n'a pas observé d'induction significative de la CYP1A1, de la CYP1A2, de la CYP2B, de la CYP2A1, de la CYP3A, de la CYP2B1 ni de la CYP2C11. Selon les données *in vitro*, il est peu probable que le bazédoxifène interagisse avec des médicaments dont la biotransformation est catalysée par les isoenzymes du CYP.

## **Système UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransférase)**

La biotransformation du bazédoxifène est catalysée par les isoenzymes du système UGT dans le foie et les intestins. L'administration concomitante de bazédoxifène et de substances qui sont des inducteurs du système UGT, comme la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne, est susceptible d'accélérer ce processus, ce qui pourrait entraîner une diminution de la concentration de bazédoxifène dans l'organisme. Or, une diminution de l'exposition au bazédoxifène pourrait accroître le risque d'hyperplasie de l'endomètre. Par conséquent, des mesures diagnostiques adéquates, telle une biopsie de l'endomètre aléatoire ou dirigée, lorsqu'elle est indiquée, doivent être prises afin d'écartier la possibilité de cancer, en présence de

saignements utérins anormaux persistants ou récurrents dont on n'a pas établi la cause au cours d'un traitement concomitant par DUAVIVE et un inducteur des isoenzymes du système UGT.

Les inhibiteurs des isoenzymes du système UGT sont susceptibles d'accroître la concentration de bazédoxifène dans l'organisme.

### **Ibuprofène**

Lorsque le bazédoxifène (dose unique de 20 mg) et l'ibuprofène (dose unique de 600 mg) ont été administrés en concomitance à des femmes ménopausées en bonne santé, leurs paramètres pharmacocinétiques n'ont pas varié significativement.

On n'a pas évalué les interactions possibles entre les estrogènes conjugués et l'ibuprofène.

### **Atorvastatine**

L'administration concomitante de bazédoxifène (40 mg par jour) et d'atorvastatine (dose unique de 20 mg) à des femmes ménopausées en bonne santé n'a pas eu d'effets sur les paramètres pharmacocinétiques du bazédoxifène, ni sur ceux de l'atorvastatine ou de ses métabolites actifs.

On n'a pas évalué les interactions possibles entre les estrogènes conjugués et l'atorvastatine.

### **Azithromycine**

L'administration concomitante de bazédoxifène (dose unique de 40 mg) et d'azithromycine (dose d'attaque de 500 mg, suivie de doses quotidiennes de 250 mg) à des femmes ménopausées en bonne santé n'a pas modifié de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du bazédoxifène.

On n'a pas évalué les interactions possibles entre les estrogènes conjugués et l'azithromycine.

### **Hydroxyde d'aluminium/de magnésium**

L'administration concomitante de bazédoxifène (40 mg) et d'un antiacide qui renferme de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium à des femmes ménopausées en bonne santé n'a pas modifié de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du bazédoxifène.

### **Médicaments ayant un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques**

Le bazédoxifène se lie fortement aux protéines plasmatiques. Des essais in vitro ont démontré qu'il ne modifie pas les taux de fixation de la warfarine, du diazépam et de la digoxine aux protéines plasmatiques, et que ces médicaments ne modifient pas non plus son taux de fixation à ces protéines. Par conséquent, il est peu probable que l'on observe des interactions entre le bazédoxifène et la warfarine, le diazépam ou la digoxine, qui seraient attribuables à des modifications des taux de fixation de ces médicaments aux protéines plasmatiques.

### **Interactions médicament-aliment**

Lorsque l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène a été administrée avec un repas riche en matières grasses, l'absorption du bazédoxifène a augmenté; les paramètres pharmacocinétiques des estrogènes conjugués, quant à eux, sont demeurés inchangés. Par conséquent, DUAVIVE peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou

sans aliments, et aucun réglage posologique n'est recommandé à cet égard (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Les inhibiteurs de la CYP3A4, comme le jus de pamplemousse, peuvent faire augmenter la concentration plasmatique des estrogènes, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Cytochrome P450*).

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Certains produits à base de plantes médicinales (comme le millepertuis), vendus sans ordonnance, pourraient entraver le métabolisme des stéroïdes et, par conséquent, nuire à l'efficacité et à l'innocuité des produits renfermant des estrogènes (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Cytochrome P450*).

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent connaître l'ensemble des médicaments en vente libre qu'utilise la patiente, y compris les produits à base de plantes médicinales et les produits naturels offerts au grand public dans les magasins de produits naturels.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Les produits contenant des estrogènes peuvent modifier les résultats de certains tests des fonctions endocrinienne et hépatique :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline; augmentation du taux de fibrinogène et de l'activité fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la norépinéphrine; diminution de l'antithrombine III;
- augmentation de la TBG, et donc, du taux total de l'hormone thyroïdienne (T<sub>4</sub>) circulante mesuré par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage; diminution du T<sub>3</sub> capté sur résine, témoignant du taux élevé de TBG; aucune modification du taux de T<sub>4</sub> libre;
- intolérance au glucose;
- augmentation du taux sérique de triglycérides et de phospholipides;
- le taux sérique d'autres protéines fixatrices, comme la CBG (ou transcortine, globuline liant les corticostéroïdes) et la SHBG (protéine porteuse des stéroïdes sexuels), peut être élevé, ce qui entraîne une augmentation des taux de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels circulants; les concentrations des hormones libres ou biologiquement actives demeurent inchangées.

Pour que les résultats des épreuves de laboratoire ci-dessus puissent être considérés comme fiables, il faut que le traitement ait été interrompu pendant 2 à 4 semaines.

Au moment de confier des spécimens au pathologiste, on doit l'informer du fait que la patiente suit une HT.

Les femmes qui ont été traitées par DUAVIVE dans le cadre d'essais cliniques d'une durée maximale de 2 ans ont obtenu les résultats suivants aux épreuves de laboratoire :

- hausse du taux plasmatique de cholestérol-HDL, diminution des taux de cholestérol total et de cholestérol-LDL, hausse du taux de triglycérides; diminution du taux de lipoprotéine (a) (Lp[a]); hausse du taux d'apolipoprotéine A<sub>1</sub> et diminution du taux d'apolipoprotéine B;
- diminution de l'activité de l'antithrombine III et du fibrinogène;
- légère augmentation de l'activité du plasminogène par rapport au départ;
- aucune modification du temps de céphaline, du temps de prothrombine ou des taux sériques de D-dimères;
- aucune variation significative de la glycémie à jeun, de l'insulinémie à jeun ou du taux de protéine C réactive.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

DUAVIVE contient des estrogènes conjugués et du bazédoxifène. DUAVIVE ne doit pas être administré en association avec un progestatif ni avec un autre estrogène ou un autre modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (MSRE).

DUAVIVE peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments. Les comprimés DUAVIVE doivent être avalés entiers.

DUAVIVE doit être prescrit à la dose minimale efficace et pour une période compatible avec les objectifs du traitement et les risques individuels. Il faut réévaluer les patientes périodiquement, selon le tableau clinique. L'innocuité et l'efficacité de DUAVIVE ont été évaluées dans le cadre d'études cliniques d'une durée de 2 ans ou moins.

### Posologie recommandée et réglage posologique

DUAVIVE doit être administré par voie orale à raison d'un comprimé une fois par jour et il doit être pris à la même heure tous les jours.

### **Populations particulières**

#### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de DUAVIVE n'ont pas été évalués de manière adéquate chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**); par conséquent, l'emploi de ce médicament est déconseillé chez cette population de patientes.

#### Insuffisance hépatique

DUAVIVE n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes qui ont une insuffisance hépatique ou des antécédents d'ictère cholestatique. L'aire sous la courbe (ASC) du bazédoxifène a été jusqu'à 4,3 fois plus élevée chez les femmes présentant une insuffisance hépatique (classe A, B ou C de Child-Pugh) qui avaient reçu 20 mg de ce médicament que chez les témoins (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**). Étant donné que l'exposition au bazédoxifène

augmente en présence d'une insuffisance hépatique, l'emploi de DUAVIVE est contre-indiqué chez les patientes qui ont un dysfonctionnement ou une affection hépatiques (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

#### Personnes âgées

L'emploi de DUAVIVE n'a pas été évalué chez les femmes de plus de 75 ans; par conséquent, il n'est pas recommandé chez cette population de patientes. Il n'a pas été nécessaire d'ajuster la posologie de ce médicament chez les 224 femmes âgées de 65 à 75 ans qui ont participé aux essais cliniques (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées et ESSAIS CLINIQUES, Personnes âgées*).

#### Enfants

L'emploi de DUAVIVE est contre-indiqué chez l'enfant.

#### Dose oubliée

Si une patiente oublie une dose, il faut lui conseiller de la prendre le plus tôt possible. Cela dit, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, il faut lui recommander de sauter la dose oubliée et de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut pas prendre deux doses de DUAVIVE à la fois.

#### Administration

DUAVIVE contient des estrogènes conjugués et du bazédoxifène. DUAVIVE ne doit pas être administré en association avec un progestatif ni avec un autre estrogène ou un autre MSRE.

DUAVIVE doit être administré par voie orale à raison d'un comprimé une fois par jour et il doit être pris à la même heure tous les jours.

### **SURDOSAGE**

#### Symptômes du surdosage

Aucun effet nocif grave aigu n'a été signalé chez de nombreux jeunes enfants ayant ingéré des quantités importantes de contraceptifs oraux ou d'autres produits renfermant des estrogènes. Chez la femme, un surdosage d'estrogènes peut toutefois causer des nausées et des vomissements, des étourdissements, de la somnolence ou de la fatigue, une gêne mammaire, une rétention liquidienne, des douleurs abdominales, des ballonnements ou des saignements vaginaux.

Pour le moment, on ne dispose d'aucune information sur le surdosage de bazédoxifène ou de DUAVIVE.

#### Traitement du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique de DUAVIVE; en cas de surdosage de ce médicament, un traitement symptomatique s'impose.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

DUAVIVE associe un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (MSRE), le bazédoxifène, et des estrogènes conjugués. Les estrogènes conjugués et le bazédoxifène exercent leurs effets en se liant aux deux types de récepteurs des estrogènes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) et en les activant. Les estrogènes conjugués sont composés de multiples estrogènes qui agissent sélectivement sur certains tissus comme des agonistes des récepteurs des estrogènes. Quant au bazédoxifène, il agit sélectivement sur certains tissus comme un agoniste ou comme un antagoniste des récepteurs des estrogènes. L'association d'un MSRE et d'un ou de plusieurs estrogènes (comme l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène) est appelée « complexe estrogénique à action tissulaire sélective » (CEATS). Soulignons que pour chacun des paramètres d'évaluation étudiés, les résultats obtenus témoignent des effets combinés des estrogènes conjugués et du bazédoxifène, lesquels sont distincts des effets propres à chacun de ces composants administrés seuls. L'effet net du CEATS (en l'occurrence l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène) sur un tissu cible donné est propre à ce tissu (c'est ce qu'on entend par « action tissulaire sélective »).

### Pharmacodynamie

On n'a pas mené d'essais sur les paramètres pharmacodynamiques de DUAVIVE.

### Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène a été évaluée chez des femmes ménopausées en bonne santé qui étaient entrées en ménopause naturellement ou qui avaient subi une ovariectomie bilatérale.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'association estrogènes conjugués (estrone totale corrigée en fonction de la valeur initiale)/bazédoxifène qui ont été observés à l'état d'équilibre dans une étude prévoyant l'administration quotidienne d'une dose de 0,45 mg/20 mg de cette association pendant 10 jours sont résumés dans le tableau 2.

<b>Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens <math>\pm</math> E-T à l'état d'équilibre (n = 24)</b>			
	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>éc</sub> (ng·h/mL)</b>
<b>Bazédoxifène</b>	6,9 $\pm$ 3,9	2,5 $\pm$ 2,1	71 $\pm$ 34
<b>Estrone totale corrigée en fonction de la valeur initiale</b>	2,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,6	35 $\pm$ 12

E-T : écart-type; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale; T<sub>max</sub> : temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; ASC<sub>éc</sub> : aire sous la courbe de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre;

## **Absorption**

Lorsque l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène a été administrée avec un repas riche en matières grasses, la  $C_{max}$  et l'ASC du bazédoxifène ont augmenté. Les paramètres pharmacocinétiques des estrogènes conjugués sont demeurés inchangés. Par conséquent, DUAVIVE peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments, et aucun réglage posologique n'est recommandé à cet égard (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Certains médicaments, comme la cholestyramine ou d'autres résines échangeuses d'ions, sont susceptibles de réduire l'absorption et/ou de raccourcir le cycle entéro-hépatique du bazédoxifène. En conséquence, l'administration concomitante de ces médicaments et de DUAVIVE est déconseillée.

Les résultats des essais menés sur l'emploi des composants de DUAVIVE (estrogènes conjugués et bazédoxifène) en monothérapie sont présentés ci-après.

On a observé une augmentation linéaire des concentrations plasmatiques de bazédoxifène atteintes après l'administration de doses uniques de ce médicament allant de 5 jusqu'à 120 mg et de doses quotidiennes multiples comprises entre 5 et 80 mg. La biodisponibilité absolue du bazédoxifène est d'environ 6 %.

Les estrogènes conjugués sont solubles dans l'eau et sont bien absorbés par le tube digestif après leur libération du produit pharmaceutique.

## **Distribution**

La distribution des estrogènes conjugués et celle du bazédoxifène après l'administration de DUAVIVE n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.

Les résultats des essais menés sur l'emploi des composants de DUAVIVE (estrogènes conjugués et bazédoxifène) en monothérapie sont présentés ci-après.

Après l'administration par voie intraveineuse (i.v.) d'une dose de 3 mg de bazédoxifène, le volume de distribution de ce médicament est de  $14,7 \pm 3,9$  L/kg. Le bazédoxifène se lie fortement (98-99 %) aux protéines plasmatiques *in vitro*, mais il ne se lie pas à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG).

La distribution des estrogènes exogènes est semblable à celle des estrogènes endogènes. Les estrogènes sont largement distribués dans l'organisme et se trouvent généralement en plus grande concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. Les estrogènes circulent dans le sang en grande partie liés à la SHBG et à l'albumine.

## **Biotransformation**

Le devenir métabolique des estrogènes conjugués et du bazédoxifène après l'administration de DUAVIVE n'a pas fait l'objet d'études.

Les résultats des essais menés sur l'emploi des composants de DUAVIVE (estrogènes conjugués et bazedoxifène) en monothérapie sont présentés ci-après.

Les estrogènes exogènes empruntent les mêmes voies métaboliques que les estrogènes endogènes. Les estrogènes circulants sont maintenus en état d'équilibre dynamique par des interconversions métaboliques. Le  $17\beta$ -estradiol est converti de façon réversible en estrone, et ils peuvent l'un comme l'autre être convertis en estriol, le principal métabolite urinaire des estrogènes. Chez les femmes ménopausées, une forte proportion des estrogènes circulants sont sous forme de sulfoconjugués, en particulier le sulfate d'estrone, qui constitue un réservoir circulant à partir duquel seront formés des estrogènes plus actifs que lui.

On a établi le devenir métabolique du bazedoxifène après l'administration orale d'une dose de 20 mg de bazedoxifène radiomarqué. Le bazedoxifène subit une biotransformation importante chez la femme. La principale voie métabolique qu'il emprunte est la glucuroconjugaison. De toute évidence, les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) n'interviennent pas beaucoup ou pas du tout dans sa biotransformation. C'est le bazedoxifène-5-glucuronide qui est le principal métabolite circulant du bazedoxifène. La concentration plasmatique de ce glucuroconjugué est environ 10 fois plus élevée que celle du bazedoxifène sous forme inchangée.

### **Excrétion**

Après l'administration d'une dose unique de l'association estrogènes conjugués/bazedoxifène, la demi-vie d'élimination du bazedoxifène est d'environ 30 heures et celle de l'estrone totale corrigée en fonction de la valeur initiale (qui représente les estrogènes conjugués) est d'environ 17 heures. Les concentrations des estrogènes conjugués et du bazedoxifène à l'état d'équilibre sont atteintes au cours de la deuxième semaine d'administration quotidienne de l'association estrogènes conjugués/bazedoxifène.

Les résultats des essais menés sur l'emploi des composants de DUAVIVE (estrogènes conjugués et bazedoxifène) en monothérapie sont présentés ci-après.

La clairance du bazedoxifène est de  $0,4 \pm 0,1$  L/h/kg lorsqu'il est administré par voie i.v. La dose de bazedoxifène radiomarqué est principalement excrétée dans les fèces (> 90 %), et moins de 1 % de cette dose est éliminée dans l'urine.

Le  $17\beta$ -estradiol, l'estrone et l'estriol sont éliminés dans l'urine avec les dérivés glucuroconjugués et sulfoconjugués.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Enfants**

La pharmacocinétique de l'association estrogènes conjugués/bazedoxifène n'a pas été évaluée chez l'enfant.

#### **Personnes âgées**

L'emploi de DUAVIVE n'a pas été évalué chez les femmes de plus de 75 ans; par conséquent, il n'est pas recommandé chez cette population de patientes. On n'a pas non plus étudié les effets de



l'âge sur la pharmacocinétique de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène en comprimés (*voir ESSAIS CLINIQUES, Personnes âgées*).

On n'a pas mené d'étude pharmacocinétique sur les estrogènes conjugués auprès de populations particulières telles que les femmes âgées de plus de 75 ans.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 20 mg de bazédoxifène ont été évalués chez des femmes ménopausées. En moyenne, les ASC de ce médicament ont été respectivement 1,5 fois et 2,3 fois plus élevées chez les femmes âgées de 65 à 74 ans (n = 8) et chez les femmes ayant ≥ 75 ans (n = 8) que chez les femmes âgées de 51 à 64 ans (n = 8).

### **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité de DUAVIVE n'ont pas été évaluées chez les femmes qui ont une insuffisance hépatique ou des antécédents d'ictère cholestatique (*voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Étant donné que l'exposition au bazédoxifène augmente en présence d'une insuffisance hépatique, l'emploi de DUAVIVE est contre-indiqué chez les patientes qui ont un dysfonctionnement ou une affection hépatiques (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

On a comparé le devenir d'une dose unique de 20 mg de bazédoxifène chez des femmes atteintes d'une insuffisance hépatique de classe A (n = 6), B (n = 6) ou C (n = 6) de Child-Pugh au devenir de cette même dose chez des femmes ayant une fonction hépatique normale (n = 18). En moyenne, les ASC du bazédoxifène ont été respectivement 3,6, 2,1 et 4,3 fois plus élevées chez les femmes ayant une insuffisance hépatique de classe A, B ou C que chez les témoins.

On n'a pas mené d'étude pharmacocinétique sur les estrogènes conjugués auprès de populations particulières telles que les femmes ayant une insuffisance hépatique.

### **Insuffisance rénale**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène n'ont pas été évalués adéquatement chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale; par conséquent, l'emploi de ce médicament est déconseillé chez cette population de patientes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'emploi du bazédoxifène chez des femmes atteintes d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] < 50 mL/min). Les patientes en question avaient reçu une dose unique de 20 mg de bazédoxifène (n = 5). Une quantité négligeable (< 1 %) de la dose de bazédoxifène administrée a été excrétée dans l'urine. L'insuffisance rénale n'a eu que peu d'influence sur les paramètres pharmacocinétiques du bazédoxifène ou elle n'en a pas eu du tout.

On n'a pas mené d'étude pharmacocinétique sur les estrogènes conjugués auprès de populations particulières telles que les femmes ayant une insuffisance rénale.

## **Densité minérale osseuse (DMO)**

### *Étude SMART 1 :*

L'efficacité de DUAVIVE dans le maintien de la densité minérale osseuse (DMO) chez la femme ménopausée a été évaluée lors de deux sous-études de l'essai clinique *SMART 1* :

L'étude *Bone Substudy I* regroupait des femmes dont les dernières règles remontaient à plus de 5 ans : 182 d'entre elles recevaient 0,45 mg d'estrogènes conjugués/20 mg de bazédoxifène et les 173 autres, 0,625 mg d'estrogènes conjugués/20 mg de bazédoxifène.

L'étude *Bone Substudy II and Metabolic Substudy* regroupait des femmes dont la ménopause était installée depuis 1 à 5 ans et qui étaient porteuses d'au moins un autre facteur de risque d'ostéoporose : 111 d'entre elles recevaient 0,45 mg d'estrogènes conjugués/20 mg de bazédoxifène et les 105 autres, 0,625 mg d'estrogènes conjugués/20 mg de bazédoxifène.

### *Étude SMART 5 :*

L'efficacité de l'association d'estrogènes conjugués et de bazédoxifène pour le maintien de la densité minérale osseuse chez la femme ménopausée a été évaluée dans le cadre d'une sous-étude menée auprès de 512 femmes dont la ménopause était installée depuis moins de 5 ans.

## **Indice de masse corporelle (IMC)**

Après l'administration de DUAVIVE, l'exposition générale aux estrogènes conjugués et au bazédoxifène était plus faible chez les femmes obèses que chez les femmes non obèses.

Dans une étude clinique, une dose unique de DUAVIVE (0,45 mg d'estrogènes conjugués/20 mg de bazédoxifène) a été administrée à 12 femmes ménopausées obèses ayant un IMC  $\geq 30$  [moyenne (É.-T.) = 32,7 (2,7) kg/m<sup>2</sup>] et à 12 femmes ménopausées non obèses ayant un IMC  $< 30$  [moyenne (É.-T.) = 25,3 (2,6) kg/m<sup>2</sup>]. Chez les sujets obèses, l'exposition générale à l'estrone totale, à l'équiline totale et au bazédoxifène (corrigée pour tenir compte des valeurs initiales) a été inférieure de 21 %, 32 % et 13 %, respectivement, à celle observée chez les sujets non obèses.

Une plus grande réduction de l'exposition au bazédoxifène pourrait être associée à une diminution de la protection contre l'hyperplasie de l'endomètre. Il faut donc surveiller et évaluer les femmes qui présentent des saignements utérins après la ménopause ou des saignements utérins inexplicables afin de vérifier la présence d'une hyperplasie de l'endomètre ou d'un cancer.

## **Pharmacologie des estrogènes**

Les estrogènes conjugués exercent leurs effets en se liant aux deux types de récepteurs des estrogènes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) et en les activant. Les estrogènes conjugués sont composés de multiples estrogènes qui agissent sélectivement dans certains tissus comme des agonistes des récepteurs des estrogènes.

La principale source d'estrogènes chez la femme adulte ayant un cycle normal est le follicule ovarien, qui sécrète de 70 à 500 µg d'estradiol par jour, selon la phase du cycle menstruel. Après la ménopause, la majeure partie des estrogènes endogènes est produite par les tissus périphériques, qui transforment l'androstènedione, sécrétée par la corticosurrénale, en estrone. Ainsi, l'estrone et son sulfoconjugué, le sulfate d'estrone, sont les estrogènes circulants les plus abondants chez les femmes ménopausées.

Les estrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH), deux gonadotrophines, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Par leur action, les estrogènes réduisent les taux de ces gonadotrophines, qui sont élevés après la ménopause.

L'estrogénothérapie non compensée a été associée à un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre, précurseur possible du cancer de l'endomètre. Le bazédoxifène réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre qui peut être associé à la prise des estrogènes conjugués contenus dans DUAVIVE. L'innocuité de DUAVIVE a été établie dans le cadre de deux essais de phase III (*voir* **ESSAIS CLINIQUES**).

### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Les comprimés à libération modifiée DUAVIVE doivent être conservés à une température comprise entre 20 et 25 °C; écart acceptable : de 15 à 30 °C.

### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Remettre le produit à la patiente dans son emballage d'origine. Il faut laisser les comprimés dans la plaquette alvéolée jusqu'à l'utilisation, car le produit craint l'humidité. Une fois la pochette d'aluminium enlevée, on doit utiliser le produit dans les 45 jours qui suivent.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### Présentation

DUAVIVE à 0,45 mg/20 mg est offert sous forme de comprimés à libération modifiée ovales et biconvexes de couleur rose, portant l'inscription « 0.45/20 » en noir d'un côté.

#### Conditionnement

DUAVIVE à 0,45 mg/20 mg est offert dans une boîte qui contient une plaquette alvéolée de 15 ou de 28 comprimés enveloppée dans une pochette d'aluminium.

#### Composition

Un comprimé à libération modifiée à 0,45 mg/20 mg contient 0,45 mg d'estrogènes conjugués à libération prolongée en son centre et 20 mg de bazédoxifène, sous forme d'acétate de bazédoxifène, à libération immédiate dans son enrobage.

DUAVIVE contient les excipients suivants : acide ascorbique, oxyde de fer noir, phosphate tribasique de calcium, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltitol, cellulose microcristalline, poloxamère 188, polyéthylèneglycol, polydextrose, povidone, cellulose en poudre, propylèneglycol, oxyde de fer rouge, saccharose, sucroester d'acide palmitique, dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

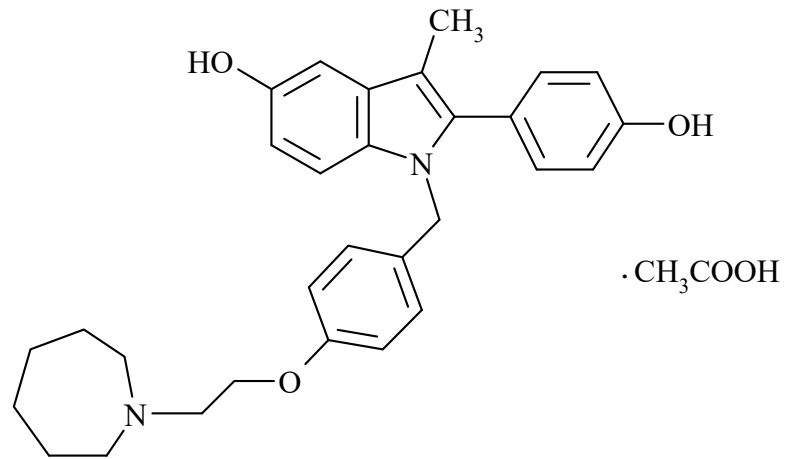
#### Substance pharmaceutique : estrogènes conjugués

Dénomination commune :	Estrogènes conjugués (EC)
Nom chimique :	Les estrogènes conjugués sont un mélange d'estrogènes qui renferme à tout le moins les estrogènes suivants, sous forme de sels d'esters de sulfate : estrone, équiline, 17 $\alpha$ -dihydroéquiline, 17 $\alpha$ -estradiol, 17 $\beta$ -dihydroéquiline, $\Delta$ 8,9-déhydroestrone, 17 $\beta$ -estradiol, équilénine, 17 $\alpha$ -dihydroéquilénine et 17 $\beta$ -dihydroéquilénine.
Formule moléculaire :	Sans objet
Masse moléculaire :	Sans objet
Formule développée :	Sans objet
Propriétés physicochimiques :	Les estrogènes conjugués sont un mélange d'estrogènes de source exclusivement naturelle, sous forme de sels sodiques de sulfates d'estrogènes hydrosolubles représentant la composition moyenne du matériel provenant de l'urine de juments gravides.

#### Substance pharmaceutique : acétate de bazédoxifène

Dénomination commune :	Acétate de bazédoxifène
Nom chimique :	Le bazédoxifène est offert sous la forme d'un acétate (acétate de bazédoxifène) dont le nom chimique est monoacétate de 1-{4-[2-(hexahydro-1 <i>H</i> -azépin-1-yl)éthoxy]benzyl}-2-(4-hydroxyphényl)-3-méthyl-1 <i>H</i> -indol-5-ol.
Formule moléculaire :	$C_{30}H_{34}N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$ Acétate de bazédoxifène
Masse moléculaire :	530,65 Acétate de bazédoxifène

Formule développée :



#### Acétate de bazédoxifène

Propriétés  
physicochimiques :

L'acétate de bazédoxifène se présente sous forme de poudre blanche à jaunâtre. L'hydrosolubilité du bazédoxifène dépend du pH : elle augmente à mesure que ce dernier diminue. À un pH de 5,4, la solubilité de l'acétate de bazédoxifène dans l'eau stérile non tamponnée est de 923 µgA/mL<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> L'unité utilisée est le microgramme de substance active (base libre) ou µgA/mL.

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et plan des essais

Les essais SMART (*Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy*) avaient pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de DUAVIVE chez des femmes ménopausées en bonne santé qui n'avaient pas subi d'hystérectomie. Le tableau 3 résume les caractéristiques de ces essais déterminants de phase III.

**Tableau 3. Résumé des données démographiques des essais cliniques menés sur des indications précises**

Nom de l'essai	Plan	Objectifs	Posologie / durée du traitement	Nombre de sujets Sexe / âge moyen
SMART 1	Étude sur l'efficacité et l'innocuité, comparative avec placebo et agent actif, menée à double insu avec répartition aléatoire, visant à évaluer les effets de 6 associations EC/BZA sur l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre et les symptômes de la ménopause chez les femmes ménopausées	Innocuité pour l'endomètre Symptômes vasomoteurs Densité minérale osseuse (sous-étude; voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)	EC à 0,45 mg/BZA à 20 mg EC/BZA (total) Raloxifène à 60 mg Placebo  24 mois	N = 433 N = 2547 N = 423 N = 427  Femmes / 56 ans
SMART 2	Étude sur l'efficacité et l'innocuité, comparative avec placebo, menée à double insu avec répartition aléatoire, visant à démontrer l'efficacité de l'association EC/BZA dans le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou sévères	Symptômes vasomoteurs	EC à 0,45 mg/BZA à 20 mg EC/BZA (total) Placebo  12 semaines	N = 127 N = 255 N = 63  Femmes / 53 ans
SMART 5	Étude sur l'efficacité et l'innocuité, comparative avec placebo et agent actif, menée à double insu avec répartition aléatoire, visant à évaluer l'innocuité de l'association EC/BZA pour l'endomètre	Innocuité pour l'endomètre Densité minérale osseuse (sous-étude; voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)	EC à 0,45 mg/BZA à 20 mg EC/BZA (total) BZA à 20 mg EC à 0,45 mg/AMP à 1,5 mg Placebo  12 mois	N = 445 N = 919 N = 230 N = 220 N = 474  Femmes / 54 ans

Abréviations : AMP = acétate de médroxyprogestérone; BZA = bazédoxifène; EC = estrogènes conjugués; SMART = *selective estrogen menopause and response to therapy*

L'essai SMART 1 était une étude de détermination de la dose de 24 mois, comparative avec placebo et agent actif, menée à double insu avec répartition aléatoire, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de 6 associations d'estrogènes conjugués (à 0,45 ou 0,625 mg) et de

bazédoxifène (à 10, 20 ou 40 mg) à celles du raloxifène à 60 mg et d'un placebo. En tout, 3397 femmes (âge moyen : 56 ans) y ont pris part; de ce nombre, 433 femmes ont reçu l'association estrogènes conjugués à 0,45 mg/bazédoxifène à 20 mg. Les participantes ont reçu du calcium et de la vitamine D (Caltrate 600 + D<sup>MC</sup>) tous les jours. Le principal paramètre d'évaluation était l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre. Cet essai avait également pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de DUAVIVE dans le traitement des symptômes vasomoteurs.

L'essai SMART 2 était une étude de 12 semaines, comparative avec placebo, menée à double insu avec répartition aléatoire, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association estrogènes conjugués à 0,45 mg/bazédoxifène à 20 mg et celles de l'association estrogènes conjugués à 0,625 mg/bazédoxifène à 20 mg dans le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou sévères. On y a recruté 318 femmes (âge moyen : 53 ans) qui souhaitaient recevoir un traitement contre les bouffées de chaleur et qui éprouvaient 7 bouffées de chaleur modérées ou sévères par jour ou au moins 50 bouffées de chaleur par semaine au moment de leur admission. Ces femmes ont été réparties aléatoirement entre les 3 groupes suivants : groupe estrogènes conjugués à 0,45 mg/bazédoxifène à 20 mg (n = 127), groupe estrogènes conjugués à 0,625 mg/bazédoxifène à 20 mg (n = 128) et groupe placebo (n = 63).

L'essai SMART 5 était une étude de 12 mois, comparative avec placebo et agent actif, menée à double insu avec répartition aléatoire, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association estrogènes conjugués à 0,45 mg/bazédoxifène à 20 mg et celles de l'association estrogènes conjugués à 0,625 mg/bazédoxifène à 20 mg pour ce qui est de l'hyperplasie de l'endomètre. Cet essai avait également pour but d'évaluer les effets de ces associations sur la densité mammaire au sein d'un sous-groupe de patientes. Les 1843 participantes à cet essai (âge moyen : 54 ans) ont été réparties aléatoirement entre les 5 groupes suivants : groupe estrogènes conjugués à 0,45 mg/bazédoxifène à 20 mg (n = 445), groupe estrogènes conjugués à 0,625 mg/bazédoxifène à 20 mg (n = 474), groupe bazédoxifène à 20 mg (n = 230), groupe estrogènes conjugués à 0,45 mg/acétate de médroxyprogestérone (AMP) à 1,5 mg (n = 220) et groupe placebo (n = 474). Elles ont également reçu 600 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour.

## Résultats des essais

### Traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou sévères associés à la ménopause

L'efficacité et l'innocuité de DUAVIVE dans le traitement des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) modérés ou sévères ont été évaluées dans le cadre des essais SMART 1 et SMART 2, deux études comparatives avec placebo menées à double insu avec répartition aléatoire. Dans le cas de l'essai SMART 1, les données ont été recueillies sur une période maximale de 2 ans. Dans l'essai SMART 2, on a analysé quatre coparamètres principaux en vue d'évaluer les effets des traitements à l'étude sur les symptômes vasomoteurs modérés ou sévères associés à la ménopause : (A) la variation du nombre moyen de bouffées de chaleur modérées ou sévères par jour entre le début de l'étude et les semaines 4 (coparamètre 1) et 12 (coparamètre 2), et (B) la variation du score relatif à l'intensité quotidienne des bouffées de chaleur entre le début de l'étude et les semaines 4 (coparamètre 3) et 12 (coparamètre 4).



Les paramètres d'évaluation secondaires de l'essai SMART 2 étaient les suivants : 1) nombre de bouffées de chaleur légères, modérées et sévères, 2) paramètres relatifs au sommeil (échelle MOS [*Medical Outcomes Study*] d'évaluation du sommeil), et 3) score global au questionnaire MENQOL (*Menopause Specific Quality of Life*) d'évaluation de la qualité de vie des femmes ménopausées.

Dans l'essai SMART 2, après 4 et 12 semaines, DUAVIVE avait significativement réduit le nombre de bouffées de chaleur et l'intensité de ces dernières (mesurée à l'aide du score relatif à l'intensité quotidienne des bouffées de chaleur) comparativement au placebo. Dans l'essai SMART 1, DUAVIVE a également réduit le nombre de bouffées de chaleur et l'intensité de ces dernières comparativement au placebo, et ce, dès la 4<sup>e</sup> semaine; et il a été démontré que cet effet s'est maintenu pendant 2 ans avec la poursuite du traitement.

Les variations du nombre de bouffées de chaleur et de l'intensité de ces dernières qui ont été observées dans les essais SMART 1 et SMART 2 sont présentées dans les tableaux 4 et 5, ainsi que dans les figures 1 et 2.

		Essai SMART 1*			Essai SMART 2 <sup>†</sup>		
Groupe	Semaine	N	Variation moyenne ± erreur type	Valeur p vs placebo	N	Variation moyenne ± erreur type	Valeur p vs placebo
DUAVIVE	4	28	-5,23 ± 1,05	0,022	122	-5,90 ± 0,42	< 0,001
	12	28	-8,74 ± 1,09	< 0,001	122	-7,63 ± 0,36	< 0,001
Placebo	4	33	-1,91 ± 0,98	--	63	-2,84 ± 0,56	--
	12	33	-2,45 ± 1,02	--	63	-4,92 ± 0,48	--

\* Sujets évaluable quant à l'efficacité, report en aval de la dernière observation

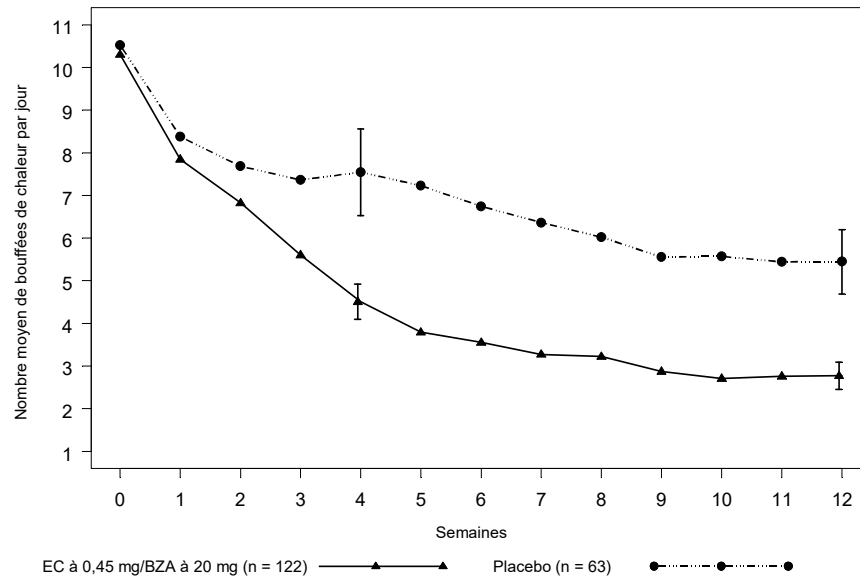
† Population en intention de traiter modifiée, report en aval de la dernière observation

		SMART 1*			SMART 2 <sup>†</sup>		
Groupe	Semaine	N	Variation moyenne ± erreur type	Valeur p vs placebo	N	Variation moyenne ± erreur type	Valeur p vs placebo
DUAVIVE	4	28	-0,38 ± 0,13	0,406	122	-0,58 ± 0,07	< 0,001
	12	28	-1,00 ± 0,15	< 0,001	122	-0,87 ± 0,08	< 0,001
Placebo	4	33	-0,23 ± 0,12	--	63	-0,09 ± 0,09	--
	12	33	-0,21 ± 0,14	--	63	-0,26 ± 0,11	--

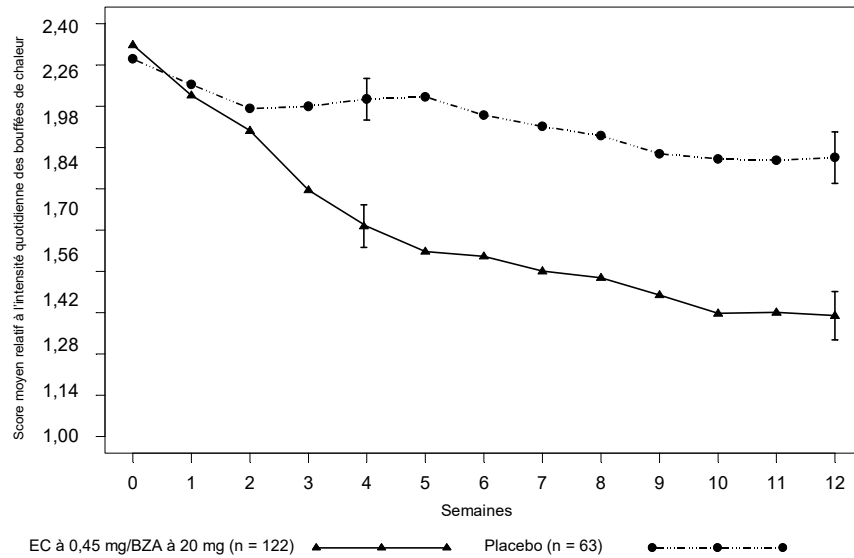
\* Sujets évaluable quant à l'efficacité, report en aval de la dernière observation

† Population en intention de traiter modifiée, report en aval de la dernière observation

**Figure 1 – Nombre moyen ( $\pm$  erreur type) de bouffées de chaleur par jour dans l'essai SMART 2**



**Figure 2 – Score moyen relatif à l'intensité quotidienne des bouffées de chaleur ( $\pm$  erreur type) dans l'essai SMART 2**



Dans le cadre de l'essai SMART 2, DUAVIVE s'est révélé supérieur au placebo en ce qui concerne de nombreux paramètres secondaires.

Après 4 et 12 semaines, le taux de réponse à 75 % pour les bouffées de chaleur légères, modérées et sévères était plus élevé dans le groupe DUAVIVE que dans le groupe placebo, et la différence entre ces deux groupes s'est révélée statistiquement significative ( $p < 0,01$ ). Selon l'analyse avec report en aval de la dernière observation, le nombre de bouffées de chaleur légères, modérées et sévères avait diminué d'au moins 75 % entre le début et la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude chez environ 50 % des patientes traitées par DUAVIVE et chez 22 % des patientes sous placebo.

La variation moyenne corrigée des scores à l'échelle MOS relatifs au temps d'endormissement, à la qualité du sommeil et aux perturbations du sommeil et des indices I et II des troubles du sommeil s'est significativement améliorée dans le groupe DUAVIVE ( $p < 0,001$ ) entre le début et la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude par rapport à celle observée dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence significative entre DUAVIVE et le placebo quant aux 4 autres paramètres évalués.

Après 12 semaines, on a observé une réduction de la variation moyenne des sous-scores et du score total au questionnaire MENQOL par rapport au départ. Dans le cas du score relatif à la fonction vasomotrice et du score total, cette réduction a été significativement plus marquée ( $p < 0,001$ ) dans le groupe DUAVIVE que dans le groupe placebo.

### Effets sur l'endomètre

Les effets de DUAVIVE sur l'hyperplasie de l'endomètre et le cancer de l'endomètre ont été évalués dans le cadre des essais SMART 1 et SMART 5. Dans chacun de ces essais, l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre associée à DUAVIVE a été inférieure à 1 % (tableau 6).

Groupe de traitement	Mois	SMART 1*		SMART 5*	
		n/N (%)	LS de l'IC unilatéral à 95 %	n/N (%)	LS de l'IC unilatéral à 95 %
DUAVIVE	12	0/336 (0,00 %)	0,89	1/335 (0,30 %)	1,41
	24	2/294 (0,68 %)	2,13	--	--

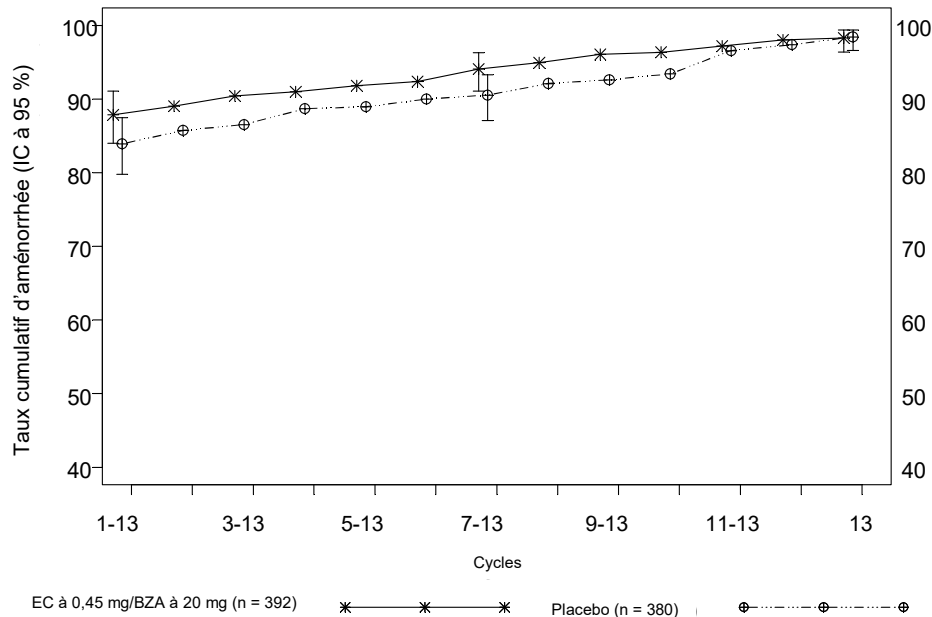
LS = limite supérieure

\* Patientes évaluables

### Effets sur les saignements utérins ou les microrragies

Le taux cumulatif d'aménorrhée (saignements utérins ou microrragies) a été évalué dans deux des essais cliniques sur DUAVIVE (les essais SMART 1 et SMART 5). Dans l'essai SMART 1, ce taux avait atteint 83 % dans le groupe DUAVIVE après un an et était comparable à celui enregistré dans le groupe placebo (85 %). Dans l'essai SMART 5, ce taux s'était établi à 88 % dans le groupe DUAVIVE après un an (cycles 1 à 13) et il était comparable à celui enregistré dans le groupe placebo (84 %; figure 3).

**Figure 3 – Taux cumulé d'aménorrhée (IC à 95 %) dans l'essai SMART 5 pour certains cycles**



Remarque : Les dates des évaluations ponctuelles sont les mêmes. Les points de données pour les cycles 1 à 13, 7 à 13 et 13 ont été légèrement corrigés afin que l'on puisse mieux visualiser les intervalles de confiance.

## Effets sur les seins

### *Douleur mammaire*

Les effets de DUAVIVE sur la douleur mammaire ont été évalués dans les essais SMART 1, SMART 2 et SMART 5. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre DUAVIVE et le placebo à cet égard. Entre les 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaines, les fréquences de la douleur mammaire associées à DUAVIVE et au placebo se sont chiffrées respectivement à 9 et à 6 % dans l'essai SMART 1, à 10 et à 5 % dans l'essai SMART 2, et à 6 et à 5 % dans l'essai SMART 5.

### *Densité mammaire*

Dans l'essai SMART 5, après un an, il n'y avait pas de différence entre les femmes ménopausées (âge moyen : 54 ans) qui avaient été traitées par DUAVIVE (n = 186) et celles qui avaient reçu un placebo (n = 181) quant à la variation de la densité mammaire à la mammographie.

Les variations moyennes (en points de pourcentage) de la densité mammaire observées dans les groupes DUAVIVE et placebo entre le début et le 12<sup>e</sup> mois de l'étude étaient similaires (-0,49 % et -0,51 %).

Les résultats des évaluations supplémentaires des mammographies obtenus dans l'essai SMART 1 concordaient avec les résultats de l'étude SMART 5.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie non clinique

#### *Évaluations in vitro*

L'évaluation in vitro de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène comportait des tests sur les interactions avec les cofacteurs et des analyses sur puce à ADN. Voici les principales conclusions qui ont été tirées de ces tests et de ces analyses : 1) en se liant au récepteur  $\alpha$  des estrogènes, les estrogènes conjugués et les MSRE modifient sa conformation (ce qui a une incidence sur les protéines qui sont susceptibles d'interagir avec lui) et, par voie de conséquence, influent sur son activité dans la régulation de la transcription génique; 2) dans une cellule donnée, les estrogènes et les MSRE entrent en concurrence pour les mêmes groupes de récepteurs des estrogènes; par conséquent, les effets médicamenteux de l'association estrogènes/MSRE sont les effets combinés, et non pas de simples effets additifs, des activités transcriptionnelles des deux composants de cette association; 3) les résultats des études pharmacologiques in vitro ont démontré que le bazédoxifène est doté d'une grande affinité et d'une forte sélectivité pour les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  des estrogènes; et 4) les études fonctionnelles in vitro ont démontré que le bazédoxifène peut agir à la fois comme un agoniste et comme un antagoniste (par rapport au 17 $\beta$ -estradiol) selon le gène cible ou le type de test.

#### *Évaluation in vivo*

L'évaluation in vivo de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène portait essentiellement sur ses effets sur l'utérus, la glande mammaire, la fonction vasomotrice, les lipides et le squelette et sur ses effets thrombogènes.

Dans un modèle d'utérus de rate immature, le bazédoxifène a inhibé l'augmentation du poids frais de l'utérus induite par les estrogènes conjugués. Il a également été démontré que le bazédoxifène a inhibé l'hyperplasie/hypertrophie de l'endomètre régulée par les estrogènes conjugués chez des primates non humains.

Dans un modèle murin d'ovariectomie, les variations de la morphologie de la glande mammaire consécutives au traitement par les estrogènes conjugués ont été les suivantes : augmentation de l'infiltration canalaire dans le tissu adipeux, ainsi que de l'élongation et de la ramification canaux. Le traitement par l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène n'a pas entraîné de telles modifications morphologiques; au contraire, il a été associé à une morphologie de la glande mammaire comparable à celle observée chez les souris témoins. Une telle observation vient confirmer que le bazédoxifène agit comme un antagoniste des récepteurs des estrogènes lorsqu'il est associé aux estrogènes conjugués. Par ailleurs, le bazédoxifène a inhibé

efficacement la surexpression du gène codant pour l'amphiréguline (gène associé à la croissance pubertaire de la glande mammaire et marqueur de la stimulation estrogénique) qui est induite par les estrogènes conjugués.

Les études menées sur le modèle de bouffées de chaleur chez le rongeur ont démontré que l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène inhibe efficacement les variations de la température de la peau de la queue, tout comme les estrogènes conjugués lorsqu'ils sont administrés seuls. Par conséquent, l'administration d'une dose adéquate de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène devrait amoindrir efficacement l'instabilité vasomotrice (autrement dit, réduire les bouffées de chaleur) dans les essais cliniques.

L'association estrogènes conjugués/bazédoxifène n'a pas favorisé la thrombose chez un modèle murin de TEV (souris ayant subi une ovariectomie).

Dans une étude de 6 semaines sur un modèle murin d'ovariectomie, l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène a réduit le taux de cholestérol total chez les rates, de façon comparable aux estrogènes conjugués et au bazédoxifène administrés seuls. Par ailleurs, on n'a pas observé les variations du poids frais de l'utérus qui sont induites par les estrogènes administrés seuls après l'administration de doses adéquates de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité d'une dose unique

#### Bazédoxifène

La toxicité d'une dose unique de bazédoxifène a été évaluée chez des souris, des rats et des singes des deux sexes. La toxicité aiguë du bazédoxifène était faible lorsqu'il a été administré par voie orale à des souris et à des rats (dose létale > 4000 mg/kg), mais l'administration de bazédoxifène par voie intrapéritonéale à raison de 2000 mg/kg chez la souris et de 500 mg/kg chez le rat a entraîné le décès de ces animaux. Les rates et les guenons ont bien toléré une dose unique de 3 mg/kg de bazédoxifène administrée par bolus i.v.

#### Estrogènes conjugués

Lorsque l'on a administré une dose unique de 125 mg/kg d'estrogènes conjugués par voie orale ou intrapéritonéale à des souris et à des rats des deux sexes, on n'a enregistré aucun décès lié à ces hormones. Les résultats de ces études indiquent que la toxicité aiguë des estrogènes conjugués est minime.

### Toxicité de doses multiples

#### *Chez le rat*

On a réalisé des études de 1 et de 6 mois sur la toxicité de doses de 0/0, 0,33/3, 1/12 et 3/60 mg/kg/jour de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène chez des rats Sprague-Dawley. Toutes les doses de bazédoxifène administrées en association avec les estrogènes conjugués ont été bien tolérées dans ces études. On a observé des cas d'alopécie qui étaient

probablement liés à l'activité des estrogènes conjugués contenus dans l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène. Les effets de cette association sur les tissus de l'appareil reproducteur ont été les suivants : kyste ovarien/folliculaire; intensification de la mucification vaginale, dilatation de la lumière utérine, atrophie de l'utérus, du vagin et du col de l'utérus; et métaplasie malpighienne du col de l'utérus. Après une période de rétablissement de 3 mois, les anomalies ovariennes ont disparu, contrairement aux altérations de l'utérus, qui, elles, ont persisté (essentiellement chez les rats qui avaient reçu la plus forte dose, soit 3/60 mg/kg/jour). Par ailleurs, on a observé une hausse de l'incidence de l'hyperplasie lobulaire dans tous les groupes durant la période de rétablissement. Les effets observés pour toutes les doses administrées dans le cadre de ces études concordaient avec les effets médicamenteux du bazédoxifène et/ou des estrogènes conjugués, et on n'a pas considéré qu'ils étaient indésirables. En l'absence d'effets indésirables à toutes les doses administrées, on a établi la dose sans effet nocif observable (DSENO) de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène à 3/60 mg/kg/jour, soit la plus forte dose à l'étude. Dans les études de 1 et de 6 mois, cette DSENO a entraîné des taux d'exposition (d'après l'ASC) aux estrogènes conjugués et au bazédoxifène qui étaient respectivement 1,5 et 2,3 fois et 16 et 14 fois plus élevés que ceux qui ont été observés chez les femmes ménopausées ayant reçu 0,45 mg d'estrogènes conjugués en association avec 20 mg de bazédoxifène par jour.

#### *Chez le singe*

On a administré à des singes l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène à raison de 0/0, 0,2/15, 0,66/50 ou 2/150 mg/kg/jour pendant 1 mois ou de 0/0, 0,1/7,5, 0,45/33,5 ou 2/150 mg/kg/jour pendant 9 mois. Toutes les doses de bazédoxifène administrées en association avec des estrogènes conjugués ou du 17 $\beta$ -estradiol ont été bien tolérées dans ces deux études. On a relevé des cas de kyste ovarien/kyste folliculaire et d'atrophie de l'utérus, du vagin et du col de l'utérus. Les effets observés pour toutes les doses administrées dans le cadre de ces études concordaient avec les effets médicamenteux du bazédoxifène et/ou des estrogènes conjugués, et on n'a pas considéré qu'ils étaient indésirables. En l'absence d'effets indésirables à toutes les doses administrées, on a établi la DSENO de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène à 2/150 mg/kg/jour, soit la plus forte dose à l'étude. Dans les études de 1 et de 9 mois, cette DSENO a entraîné des taux d'exposition (d'après l'ASC) aux estrogènes conjugués et au bazédoxifène qui étaient respectivement 16 et 12 fois et 22 et 58 fois plus élevés que ceux qui ont été observés chez les femmes ménopausées ayant reçu 0,45 mg d'estrogènes conjugués en association avec 20 mg de bazédoxifène par jour.

#### **Cancérogénicité**

On n'a pas mené d'étude de cancérogénicité sur l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène.

Dans des études de cancérogénicité de 6 mois sur des souris transgéniques, on a noté une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes de la granulosa chez les souris femelles qui avaient reçu 150 ou 500 mg/kg/jour de bazédoxifène. Dans ces deux groupes de souris, les taux d'exposition générale (ASC) au bazédoxifène étaient 41 et 80 fois plus élevés que ceux qui ont été observés chez les femmes ménopausées ayant reçu 0,45 mg d'estrogènes conjugués en association avec 20 mg de bazédoxifène par jour pendant 10 jours.



Au cours d'une étude de deux ans sur la cancérogénicité du bazédoxifène chez le rat, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes de la granulosa chez des rates dont la nourriture contenait des concentrations de 0,03 ou 0,1 % de bazédoxifène. Dans ces deux groupes, les taux d'exposition générale (ASC) au bazédoxifène étaient 3,0 et 7,6 fois plus élevés que ceux qui ont été observés chez les femmes ménopausées ayant reçu 0,45 mg d'estrogènes conjugués en association avec 20 mg de bazédoxifène par jour pendant 10 jours.

La présence de tumeurs bénignes de la granulosa chez les souris femelles et les rates qui ont reçu du bazédoxifène est un effet de classe des MSRE lié aux propriétés pharmacologiques de ces médicaments que l'on observe chez les rongeurs auxquels ils sont administrés durant la phase reproductive de la vie, soit la période durant laquelle leurs ovaires sont fonctionnels et sensibles à la stimulation hormonale.

Dans l'étude de cancérogénicité de deux ans, l'ajout de bazédoxifène à des concentrations de 0, 0,003, 0,01, 0,03 ou 0,1 % à la nourriture des rats a entraîné chez les mâles et chez les femelles respectivement des taux d'exposition de 0,06 à 4,7 fois et de 0,30 à 7,6 fois plus élevés que ceux qui ont été observés chez les femmes ménopausées ayant reçu 20 mg de bazédoxifène par jour en association avec 0,45 mg d'estrogènes conjugués. D'après les rapports de dose rat/humain établis en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), les doses administrées aux rats et aux rates étaient de 0,6 à 22 fois et de 1,0 à 29 fois plus élevées que la dose thérapeutique de bazédoxifène administrée à l'humain (20 mg). Durant les études de courte et de longue durée, le bazédoxifène a provoqué des néphrocalcinoses corticomédullaires et une exacerbation des néphropathies chroniques progressives qui étaient apparues spontanément chez les mâles. Étant donné que la néphrocalcinose corticomédullaire et la néphropathie chronique progressive sont fort probablement des néphropathies propres au rat, on peut supposer que ces observations ne revêtent aucune importance pour l'humain. Dans les études de longue durée, on a relevé à toutes les doses administrées des cas de tumeur rénale (adénomes et carcinomes) chez les mâles, qui étaient fort probablement la conséquence de ces néphropathies chroniques.

On a observé des cas d'adénocarcinome rénal dans une étude de 18 mois sur l'efficacité sur les os menée chez des guenons cynomolgus âgées qui avaient subi une ovariectomie. Il s'agissait d'adénocarcinomes rénaux spontanés, un type de tumeur qui, comme on le sait, apparaît chez les primates âgés non humains; il est donc peu probable que de telles observations revêtent une quelconque importance chez l'humain. L'administration orale de doses de 0, 0,2, 0,5, 1, 5 ou 25 mg/kg/jour de bazédoxifène à ces guenons a été associée à des taux d'exposition de 0,06 à 19 fois plus élevés que ceux observés chez l'humain et à des rapports de doses singe/humain établis en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) d'environ 0,2 à 24 (sachant que la dose administrée à l'humain est de 20 mg).

On n'a pas réalisé d'études de cancérogénicité sur les estrogènes conjugués administrés seuls.

### **Mutagénicité**

Aucune étude de mutagénicité n'a été menée sur l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène. Selon les résultats d'une batterie de tests in vitro (test de mutation bactérienne inverse, test de mutation directe au niveau du locus du gène codant pour la thymidine kinase [TK±] dans des lignées de cellules L5178Y de lymphome murin et recherche

d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois) et in vivo (test du micronoyau chez la souris), le bazédoxifène n'a pas d'effet génotoxique ni de pouvoir mutagène.

### **Fertilité, reproduction et tératologie**

L'emploi de DUAVIVE est indiqué exclusivement chez les femmes ménopausées; par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé par des femmes aptes à procréer.

L'association estrogènes conjugués/bazédoxifène n'a pas fait l'objet d'études sur l'altération de la fertilité.

On a administré quotidiennement à des rates de 0,3 à 30 mg/kg de bazédoxifène (soit des doses établies en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup> de 0,15 à 14,6 fois supérieures à la dose administrée à l'humain [la dose de 20 mg/kg chez l'humain correspond à 12,3 mg/m<sup>2</sup>]) avant et pendant l'accouplement avec des rats non traités. On a noté des effets négatifs sur les cycles estraux et la fertilité dans tous les groupes de rates ayant reçu le bazédoxifène.

On n'a pas mené d'étude sur les animaux en vue d'évaluer les effets de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène sur la reproduction.

Dans les études menées sur des lapines auxquelles on avait administré du bazédoxifène à raison de 0,05, 0,5, ou 5,0 mg/kg/jour durant la gestation, on a constaté une augmentation de l'incidence des anomalies cardiaques (communication interventriculaire) et osseuses (retard d'ossification, déformation et mauvais alignement des os, en particulier ceux de la colonne vertébrale et du crâne) chez les fœtus ainsi que des cas d'avortement spontané chez les mères dans les groupes de lapines ayant reçu des doses  $\geq 0,5$  mg/kg/jour, lesquelles sont associées à une toxicité maternelle (soit des doses établies en fonction de la surface corporelle 0,4 fois supérieures à la dose administrée à l'humain, ou un taux d'exposition de 1,7 à 2,0 fois plus élevé que celui qui a été observé chez des femmes ménopausées ayant reçu 0,45 mg d'estrogènes conjugués en association avec 20 mg de bazédoxifène par jour). L'administration du bazédoxifène à des rates à des doses  $\geq 1$  mg/kg/jour, qui sont toxiques pour la mère (soit des doses établies en fonction de la surface corporelle  $\geq 0,4$  fois supérieures à la dose administrée à l'humain, ou un taux d'exposition 0,3 fois plus élevé que celui qui a été observé après l'administration la dose thérapeutique de bazédoxifène [20 mg]), a été associée à une baisse du nombre de fœtus vivants et à un retard de croissance fœtale (réduction du poids fœtal et retard d'ossification du crâne). On n'a pas observé d'autres anomalies du développement fœtal.

On n'a pas relevé de signe de tératogenèse chez les rats et les lapins.

## RÉFÉRENCES

1. Pickar JH, Yeh I, *et al.* Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertility and Sterility*. September 2009;92(3):1018-1024.
2. ACOG Task Force for Hormone Therapy American College of Obstetricians and Gynecologists Women`s Health Care Physicians. Summary of balancing risks and benefits. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1S-129S.
3. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-1173.
4. Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, *et al.* Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women`s Health Initiative Trials of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2245-2253.
5. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynec*. 2010;115(4):839-855.
6. Jick SS, Walker AM, Jick H. Estrogens, Progesterone, and Endometrial Cancer. *Epidemiology*. 1993;4:20-24.
7. Lobo RA. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:982-990.
8. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquahar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia (Review). *The Cochrane Library*. 2011, Issue 11.
9. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators, *et al.* Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women with Hysterectomy. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1647-57.
10. La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314.
11. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27
12. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.

13. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, Volume 369, Issue 9574 , Pages 1703 – 1710, 19 May 2007.
14. Coughlin SS, Giustozzi A, and Smith SJ, *et al.* A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 53 (2000), pp. 367–375.
15. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2008 Mar;108(3):641-51.
16. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women’s Health Initiative; *Circulation.* 2006;113:2425-2434.
17. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477.
18. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf.* 2001;24(6):443-56.
19. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R, *et al.* Effect of Raloxifene Therapy on Venous Thromboembolism in Postmenopausal Women., A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008 Feb;1999 (2):338-42.
20. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, *et al.* Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women without a Uterus. *Arch Intern Med.* 2006; Apr 10;166:772-780.
21. Cirillo DJ, *et al.* Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330-339.
22. Tsuchiya Y, Nakajima M, Tsuyoshi Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogen and its regulation in human. *Cancer Letters* 227(2005) 115-124. Disponible au <http://www.sciencedirect.com>. Consulté le 25 mai 2010.
23. Drill VA. Benign cholestatic jaundice of pregnancy and benign cholestatic jaundice from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1974 May 15;119(2):165-74.
24. Pechere-Bertschi, A. Burnier, M. Gonadal steroids, salt-sensitivity and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(1):16-21.
25. Barr RG, Camargo CA Jr. Hormone replacement therapy and obstructive airway diseases. *Treat Respir Med.* 2004;3(1):1-7.

26. Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia*. 1991;32 Suppl 6:S27-33.
27. MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache*. 1999;39:674-678.
28. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas*. 2009;63:51-55.
29. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(5):412-15.
30. Gardner DK, Rayburn WF. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Drugs in Breast Milk. Connecticut. Appleton-Century-Crofts;1982. p.175-196.
31. Satoh T, Manukata H, Fujita K, *et al*. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:695-700.
32. Satoh T, Fujita K, Manukata H, *et al*. Studies on the interactions between drugs and estrogen: Analytical method for prediction system of gynecomastia induced by drugs on the inhibitory metabolism of estradiol using *escherichia coli* coexpressing human CYP3A4 with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Analytical Biochemistry*. 2000;286:179-186.
33. Annas A, Carlström K, Alván G. The effect of ketoconazole and diltiazem on oestrogen metabolism in postmenopausal women after single dose oestradiol treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:334-336.
34. Komm BS (2008). A new approach to menopausal therapy: The Tissue Selective Estrogen Complex. *Reproductive Sciences*. 15:984-992.
35. Berrodin TJ, Chang KCN, Komm BS, Freedman LP and Nagpal S (2009) Differential biochemical and cellular actions of Premarin estrogens: Distinct pharmacology of bazedoxifene-conjugated estrogens combination. *Molecular Endocrinology* 23:74-85.
36. Peano B, Crabtree J, Komm BS, Winneker R, Harris HA. Effects of various selective estrogen receptor modulators with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology* 2009;150:1897-1903.
37. Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med*. 1998;217: 6-16.
38. Johnson RN, Masserano RP, Kho BT. Steady-state urinary excretion method for determining bioequivalence of conjugated estrogen products. *J. Pharmaceut. Sci.* 1978;67 (9):1218-1224.

39. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2947-2958.
40. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, Constantine G. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1025-1038.
41. Archer DF, Lewis V, Carr BR, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1039-1044.
42. Yu H, Racketta J, Chines AA, Mirkin S. Hot flush symptom-free days with bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE) in postmenopausal women. *Climacteric*. 2012 October. [Publication en ligne avant l'impression]
43. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine G, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009 Nov/Dec;16(6):1116-1124.
44. Utian WH, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 Aug;63(4):329-335.
45. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestins in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 288(3):321-33.
46. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-12.
47. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al.* The Women's Health Initiative Randomized Trial. Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003; 289(24):3243-53.
48. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7):605-13.

49. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *et al.* for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1):49-57.
50. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, *et al.* The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. Estrogen plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003; 289 (20):2651-62.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **DUAVIVE**<sup>MC</sup>

Comprimés à libération modifiée d'estrogènes conjugués et de bazédoxifène

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de DUAVIVE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DUAVIVE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

DUAVIVE est utilisé pour le traitement des symptômes modérés ou sévères de la ménopause (bouffées de chaleur) chez les femmes dont l'utérus est intact.

DUAVIVE ne doit pas être utilisé par les femmes qui ont subi une hystérectomie (ablation de l'utérus).

DUAVIVE ne doit pas être administré en association avec un progestatif ni avec un autre estrogène ou un autre modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (tel que le raloxifène).

DUAVIVE ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers au moins une fois par année afin de déceler tout effet secondaire. La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Durant cette visite, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Vous devriez également passer une mammographie avant le début du traitement et régulièrement par la suite, selon les recommandations de votre médecin. Celui-ci pourrait aussi recommander des analyses de sang.

Vous devez discuter sérieusement des risques et des bienfaits de l'hormonothérapie avec votre médecin. Vous devriez également réévaluer régulièrement avec votre médecin la nécessité de poursuivre le traitement.

Avant de commencer à prendre DUAVIVE, il est essentiel que vous discutiez avec votre médecin de la nécessité de cesser de fumer et d'avoir une alimentation adéquate.

#### Les effets de ce médicament :

Les estrogènes sont des hormones produites par les ovaires de la femme. La production d'estrogènes par les ovaires cesse habituellement entre 45 et 55 ans. Cette carence en estrogènes marque le début de la ménopause (fin des menstruations). La femme devient ménopausée lorsqu'elle n'a pas eu de règles pendant 12 mois consécutifs. Parfois, les deux ovaires sont enlevés durant une intervention chirurgicale avant l'arrivée naturelle de la ménopause, ce qui entraîne une chute brutale du taux d'estrogènes dans l'organisme. C'est ce que l'on appelle une « ménopause chirurgicale ».

Les manifestations de la ménopause varient d'une femme à l'autre. Quand les taux d'estrogènes commencent à diminuer, certaines femmes éprouvent des symptômes vasomoteurs très inconfortables, tels qu'une sensation de chaleur au visage, au cou et à la poitrine, ou des épisodes soudains de chaleur et de transpiration intenses (bouffées de chaleur). Dans certains cas, ces symptômes sont légers et ne nécessitent pas la prise d'un traitement. Dans d'autres cas, ils sont plus sévères.

Les estrogènes contenus dans DUAVIVE aident à soulager les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) associés à la ménopause. Comme les estrogènes sont également susceptibles de favoriser l'épaississement de l'endomètre (muqueuse de l'utérus), DUAVIVE contient également du bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes, qui contribue à réduire le risque d'hyperplasie (épaississement excessif) de l'endomètre.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous **ne devez pas prendre DUAVIVE** si vous :

- avez ou avez déjà eu un caillot sanguin (dans la jambe, les poumons, une veine ou les yeux) ayant nécessité une prise en charge médicale;
- avez une allergie (hypersensibilité) aux estrogènes, au bazédoxifène ou à n'importe quel autre ingrédient de **DUAVIVE**;
- avez des saignements vaginaux inhabituels ou imprévus;
- avez ou avez eu un cancer du sein;
- avez ou avez eu un cancer hormonodépendant;
- avez des problèmes de foie ou avez déjà eu des problèmes de foie liés à la prise d'estrogènes;
- avez une hyperplasie de l'endomètre;
- avez un trouble de la coagulation (tel qu'un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) qui vous expose à un risque accru de caillots sanguins;
- êtes enceinte ou pourriez le devenir. La prise de **DUAVIVE** durant la grossesse peut avoir d'effets néfastes sur le bébé à naître;
- vous allaitez. On ignore si **DUAVIVE** passe dans le lait maternel et quels effets il pourrait avoir sur un bébé allaité par une femme qui prend ce médicament;
- avez subi une perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.

#### L'ingrédient médicamenteux :

Estrogènes conjugués et acétate de bazédoxifène

#### Les ingrédients non médicinaux :

Acide ascorbique, oxyde de fer noir, phosphate tribasique de calcium, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltitol, cellulose microcristalline, poloxamère 188, polyéthylène glycol, polydextrose, povidone, cellulose en poudre, propylène glycol, oxyde de fer rouge, saccharose, sucroester d'acide palmitique, dioxyde de titane.

#### La présentation :

DUAVIVE est offert sous forme de comprimé ovale de couleur rose portant l'inscription « 0.45/20 ». Ingrédients actifs : Un



comprimé contient 0,45 mg d'estrogènes conjugués et 20 mg de bazédoxifène sous forme d'acétate de bazédoxifène.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'essai *Women's Health Initiative* (WHI) est une vaste étude clinique qui a comparé, par rapport à un placebo (comprimé sans ingrédient actif), les risques et les bienfaits de l'*estrogénothérapie seule* administrée par voie orale à des femmes ménopausées.

Cet essai a révélé un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus) et traitées par *estrogénothérapie seule* par voie orale.

Vous devez donc tenir compte des facteurs suivants :

- L'*estrogénothérapie seule* augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins dans les grosses veines.
- Les estrogènes ne doivent pas être prescrits pour prévenir les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les estrogènes doivent être prescrits à la **dose efficace la plus faible** et durant la **plus courte période possible**. Un suivi médical régulier est conseillé.

### Cancer du sein

Les résultats de l'essai WHI n'ont révélé aucune différence de risque de cancer du sein entre les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *estrogénothérapie seule* et celles recevant un placebo.

Les estrogènes ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.

De plus, les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des résultats anormaux à la mammographie (rayons X des seins) devraient consulter leur médecin avant de commencer une hormonothérapie.

Les femmes devraient subir une mammographie avant le début du traitement et régulièrement durant le traitement, suivant les recommandations de leur médecin.

Toutes les femmes devraient se faire examiner les seins par un médecin et pratiquer l'auto-examen des seins régulièrement. À cette fin, vous devriez demander à votre médecin de vous enseigner la technique d'auto-examen des seins.

### Hypertrophie de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus

L'*estrogénothérapie seule* chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).

**DUAVIVE** contient des estrogènes conjugués et du bazédoxifène. Le bazédoxifène réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre qui peut être associé à la prise d'estrogènes conjugués. Les femmes qui sont traitées par **DUAVIVE** ne doivent pas prendre d'autres types d'estrogène, car l'administration simultanée de **DUAVIVE** et d'autres estrogènes peut accroître le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Chez les femmes qui présentent un surpoids, la prise de **DUAVIVE** peut poser un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre.

Les femmes qui sont traitées par **DUAVIVE** ne doivent pas prendre de progestatif.

### Cancer de l'ovaire

Selon certaines études, une *estrogénothérapie seule* d'une durée de 5 ans ou plus peut accroître le risque de cancer de l'ovaire.

### Maladie du cœur et accidents vasculaires cérébraux

Les résultats de l'essai WHI ont indiqué que le risque d'accident vasculaire cérébral était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *estrogénothérapie seule* que chez les femmes ayant pris un placebo, mais aucune différence n'a été observée quant au risque de maladie coronarienne.

### Troubles de la coagulation

Ces résultats ont aussi révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les grosses veines était plus élevé chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie traitées par *estrogénothérapie seule* que chez les femmes ayant pris un placebo, mais aucune différence n'a été observée pour ce qui est du risque de caillots dans les poumons.

Le risque de caillots sanguins augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et l'obésité. Ce risque augmente aussi temporairement chez les personnes immobilisées durant une longue période ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Vous devriez discuter avec votre médecin des risques de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou causer une grave incapacité.

La prise de **DUAVIVE** peut accroître le risque de caillots sanguins. Cet effet secondaire est peu fréquent, mais il peut entraîner de graves problèmes de santé, une incapacité ou la mort. Vérifiez auprès de votre médecin si vous êtes exposée à un risque accru de caillots sanguins.

Le bazédoxifène, l'un des composants de **DUAVIVE**, appartient à la classe des modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes; on sait que les médicaments de cette classe augmentent le risque de caillots sanguins.

### Maladie de la vésicule biliaire

La prise d'estrogènes par les femmes ménopausées a été associée à un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une opération.

### Démence

Selon la *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), une sous-étude de la WHI, il n'y avait pas de différence entre les femmes ménopausées de 65 ans ou plus ayant subi une hystérectomie qui suivaient une *estrogénothérapie seule* et celles qui recevaient un placebo pour ce qui est du risque de démence.

### Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DUAVIVE si :

- vous avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- vous avez des antécédents personnels de maladie du sein (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire;
- vous avez ou avez eu certains types de cancer (cancer de l'utérus ou cancer du sein). Si vous avez ou avez eu le cancer, parlez-en à votre professionnel de la santé pour déterminer si vous devriez prendre **DUAVIVE**.
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral;
- vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides (corps gras circulant dans le sang);
- vous avez une maladie du foie, un cancer du foie, une jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou des démangeaisons reliées à la prise d'estrogènes ou à une grossesse, ou des antécédents de tels problèmes de santé;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension;
- vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);
- vous avez des antécédents de maladie des os (y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- vous êtes atteinte de diabète;
- vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- vous fumez;
- vous avez reçu un diagnostic de lupus;
- vous avez reçu un diagnostic de perte auditive causée par une otosclérose;
- on vous a dit que vous aviez une maladie appelée *œdème angioneurotique héréditaire*, ou *œdème de Quincke*, ou vous avez déjà subi une enflure soudaine des mains, des pieds, de la face, des lèvres, des yeux, de la langue, de la gorge (blocage des voies respiratoires) ou du tube digestif.

L'emploi de **DUAVIVE** est contre-indiqué chez l'enfant.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Énumérez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et les médicaments en

vente libre, en particulier les autres hormonothérapies (autres types d'estrogène, progestatif) utilisées pour le soulagement des symptômes de la ménopause et le traitement de l'ostéoporose, les vitamines et les produits à base de plantes médicinales.

### Médicaments susceptibles d'interagir avec DUAVIVE :

- antifongiques (employés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole et l'itraconazole);
- antibiotiques (tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la rifampine);
- médicaments en vente libre ou produits de santé naturels (millepertuis ou jus de pamplemousse);
- antiviraux (comme le ritonavir);
- anticonvulsivants (employés pour le traitement des crises convulsives, comme le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne).

**DUAVIVE** peut modifier les résultats des épreuves de laboratoire.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez **DUAVIVE** selon les recommandations de votre médecin et de votre pharmacien. Vous ne devez ni augmenter ni diminuer votre dose, ni interrompre votre traitement par **DUAVIVE** sans consulter un médecin.

### Posologie habituelle :

Prenez un comprimé **DUAVIVE** tous les jours. Le comprimé doit être avalé entier avec un liquide, sans avoir été fractionné, écrasé, mâché ni dissous dans la bouche. Vous pouvez prendre **DUAVIVE** à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments. Prenez **DUAVIVE** à peu près à la même heure tous les jours afin d'éviter d'oublier une dose.

Si vous utilisez des suppléments de calcium et/ou de vitamine D, vous pouvez les prendre en même temps que **DUAVIVE**.

**DUAVIVE** ne doit pas être administré en association avec un progestatif ni avec un autre estrogène ou un autre modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (tel que le raloxifène).

### Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de **DUAVIVE**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de **DUAVIVE**, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cela dit, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de **DUAVIVE** à la fois.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, **DUAVIVE** peut entraîner des effets secondaires. Dans la plupart des cas, ces effets secondaires sont mineurs et passagers. Cependant, certains d'entre eux peuvent être graves. **Des effets secondaires graves sont survenus chez des femmes qui avaient reçu DUAVIVE dans le cadre d'études cliniques.** À l'heure actuelle, on ignore s'ils ont été causés par l'administration de ce médicament. **En cas d'apparition ou d'aggravation de n'importe lequel des symptômes suivants, adressez-vous à votre médecin :**

- **hypertension** (haute pression) : maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements;
- **tachycardie** : accélération du rythme cardiaque;
- **palpitations** : battements cardiaques irréguliers;
- **œdème** : enflure des mains ou des pieds;

Autres effets secondaires possibles :

- brûlures d'estomac, flatulence (gaz), diarrhée, modification de l'appétit;
- étourdissements, mal des transports, fatigue, somnolence;
- maux de dos, douleur au cou, douleur musculaire, spasmes musculaires, douleur non cardiaque à la poitrine;
- douleur ou kyste aux seins, sensibilité ou gonflement des seins;
- douleur associée à la miction (fait d'uriner), infection des voies urinaires, incontinence, infection vaginale;
- crampes ou saignement vaginal léger;
- fièvre, bronchite, symptômes semblables à ceux du rhume, maux de tête liés à une sinusite;
- allergie saisonnière;
- acné, perte de cheveux, sécheresse de la peau, démangeaisons, éruption cutanée, diminution du sens du toucher/de la sensibilité;
- surdité, gêne dans l'oreille;
- problèmes ou douleur à l'œil, enflure ou saignement de l'œil ou présence de pus dans l'œil, modifications de la vision, vision double, perception d'éclairs lumineux, paupière tombante;
- saignements du nez;
- maux de dents, gêne ou lésions dans la bouche et aux gencives, altération du goût des aliments;
- sensation de chaleur, intolérance à la température;
- sautes d'humeur, crises de panique, rêves anormaux.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Certaines femmes qui prenaient **DUAVIVE** ont obtenu des résultats anormaux à leurs analyses sanguines et au test Pap (frottis cervical). Par conséquent, votre médecin déterminera quand se feront ces examens et en interprétera les résultats.

Les effets secondaires graves énumérés ci-après ont été signalés lors de l'utilisation d'estrogènes conjugués ou de médicaments associant des estrogènes conjugués et un progestatif. Ils peuvent également survenir chez les femmes qui prennent **DUAVIVE** (estrogènes conjugués et bazedoxifène).

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet secondaire possible	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		√	
Bosse au sein		√	
Sensation douloureuse d'écrasement de la poitrine ou de lourdeur thoracique			√
Douleur ou enflure aux jambes			√
Humeur triste persistante			√
Douleur aiguë dans la poitrine, toux avec crachement de sang ou essoufflement soudain			√
Perte de vision partielle ou complète d'apparition subite			√
Mal de tête sévère soudain ou aggravation subite d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de l'élocution ou faiblesse ou engourdissement dans un bras ou dans une jambe			√
Saignement vaginal inattendu		√	
Coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse)			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de **DUAVIVE**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez **DUAVIVE** à une température ambiante stable de 20 à 25 °C; écart acceptable de 15 à 30 °C. N'enlevez le comprimé **DUAVIVE** de la plaquette que lorsque vous êtes prête à le prendre, afin qu'il reste à l'abri de l'humidité. Il est recommandé de ne pas ranger les comprimés **DUAVIVE** dans un pilulier. Les comprimés **DUAVIVE** doivent être utilisés au cours des **45 jours qui suivent** l'ouverture de la pochette d'aluminium qui contient les plaquettes. Garder hors de la portée des enfants.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : **11 septembre 2018**