MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr DUAVIVE MC

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, pour la voie orale

Hormones estrogènes et modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes

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

M.C. de Wyeth LLC

Pfizer Canada SRI, licencié

© Pfizer Canada SRI 2025

Date d'autorisation initiale :
20 octobre 2014

Date de révision :
25 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 293164

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune modification importante n'a été apportée à la monographie au cours des 24 derniers mois en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité du produit.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1. INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose omise 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 13

7.1.1 Femmes enceintes 13

7.1.2 Femmes qui allaitent 13

7.1.3 Enfants 13

7.1.4 Personnes âgées 14

8 EFFETS INDÉSIRABLES 14

8.1 Aperçu des effets indésirables 14

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 14

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 18
9.4 Interactions médicament-médicament 19
9.5 Interactions médicament-aliment 21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 21
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 21
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22
10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie 22
10.3 Pharmacocinétique 22
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 27
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 28
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 28
14 ÉTUDES CLINIQUES 29
14.1 Études cliniques, par indication 29
14.2 Résultats des études 31
15 MICROBIOLOGIE 36
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 36
16.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique 39
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

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* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

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* **14 ÉTUDES CLINIQUES** *et* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

2 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 bazédoxifène, à l'un des autres ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant (*voir* **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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 équins 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement 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* **10 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 **10 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* **2 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* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées** *et* **14 ÉTUDES CLINIQUES**).

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

4.4 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.

4.5 Dose omise
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.

5 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération modifiée 0,45 mg d'estrogènes conjugués et 20 mg de bazédoxifène sous forme d'acétate de bazédoxifène	Saccharose, lactose *Voir **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.*

Description

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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

*Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.*

Cancérogenèse 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 équins 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* **2 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'écarter 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.

Appareil 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* **2 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.

Fonction oto-rhino-laryngologique

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 périménopause. 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.

Hypertriglycéridémie
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 hypertriglycéridémie. 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 hypertriglycéridémie, 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* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-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.

Système sanguin et lymphatique

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 que 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* **2 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^2) 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.

Fonctions hépatique, biliaire et 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 équins 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* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique** *et* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

7.1 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.

7.1.1 Femmes enceintes

DUAVIVE ne doit pas être utilisé par les femmes qui sont enceintes ou qui sont susceptibles de le devenir (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS** *et* **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Fertilité, reproduction et tératologie**).

7.1.2 Femmes qui allaitent

DUAVIVE ne doit pas être employé par les femmes qui allaitent (*voir* **2 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.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 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 (*voir* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées** *et* **14 ÉTUDES CLINIQUES**).

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* **10 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 inexpliqués 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En ce qui concerne l'induction éventuelle de néoplasmes malins et les effets indésirables similaires à ceux des contraceptifs oraux, *voir* **7 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique

courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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 ≥ 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 ≥ 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

Appareil ou système (terme privilégié)	**DUAVIVE n = 1224 (%)**	**Placebo n = 1069 (%)**
Troubles cardiaques		
Palpitations	17 (1,4)	13 (1,2)
Tachycardie	14 (1,1)	9 (0,8)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Vertiges	30 (2,5)	18 (1,7)
Troubles gastro-intestinaux		
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)

Appareil ou système (terme privilégié)	DUAVIVE n = 1224 (%)	Placebo n = 1069 (%)
Nausées	95 (7,8)	52 (4,9)
Maux de dents	48 (3,9)	41 (3,8)
Vomissements	40 (3,3)	29 (2,7)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
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)
Troubles du système immunitaire		
Allergie saisonnière	22 (1,8)	18 (1,7)
Infections et infestations		
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)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Morsure d'arthropode	16 (1,3)	5 (0,5)
Épreuves de laboratoire		
Hausse de la triglycéridémie	32 (2,6)	17 (1,6)
Anomalie du frottis cervical	21 (1,7)	15 (1,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypertriglycéridémie	28 (2,3)	19 (1,8)
Troubles des tissus musculo-squelettiques et conjonctifs		
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)
Troubles du système nerveux		
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)
Troubles psychiatriques		
Dépression	51 (4,2)	43 (4,0)

Appareil ou système (terme privilégié)	DUAVIVE n = 1224 (%)	Placebo n = 1069 (%)
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	19 (1,6)	12 (1,1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Douleur mammaire	34 (2,8)	17 (1,6)
Sensibilité des seins	21 (1,7)	16 (1,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
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)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
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)
Troubles vasculaires		
Hypertension	51 (4,2)	41 (3,8)

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études 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, hématémèse, 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, lacération, 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 thyréostimuline (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'aine, 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

9.4 Interactions médicament-médicament

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'écarter 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'écarter 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.

Lamotrigine
Il a été constaté que la prise concomitante de contraceptifs hormonaux à base d'estrogènes et de lamotrigine entraîne l'induction de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, d'où une réduction considérable de sa concentration plasmatique. La maîtrise des crises convulsives pourrait donc s'en trouver amoindrie. La même interaction a été observée chez des femmes qui prenaient de la lamotrigine avec une hormonothérapie substitutive à base d'estrogènes.

9.5 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* **4 POSOLOGIE ET 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* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Cytochrome P450**).

9.6 Interactions médicament-plante 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* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, 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.

9.7 Interactions médicament-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_4) circulante mesuré par chromatographie sur colonne ou radio-immunodosage; diminution du T_3 capté sur résine, témoignant du taux élevé de TBG; aucune modification du taux de T_4 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_1 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 (α et β) 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 »).

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 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.

Tableau 2 – Paramètres pharmacocinétiques moyens ± E-T à l'état d'équilibre (n = 24)			
	C_{max} (ng/mL)	**T_{max} (h)**	**$ASC_{éé}$ (ng·h/mL)**
Bazédoxifène	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Estrone totale corrigée en fonction de la valeur initiale	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

E-T : écart-type; C_{max} : concentration plasmatique maximale; T_{max} : temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}; $ASC_{éé}$: 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* **4 POSOLOGIE ET 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 ± 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.

Métabolisme
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 bazédoxifène) 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 17β-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 bazédoxifène après l'administration orale d'une dose de 20 mg de bazédoxifène radiomarqué. Le bazédoxifène 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 bazédoxifène-5-glucuronide qui est le principal métabolite circulant du bazédoxifène. La concentration plasmatique de ce glucuroconjugué est environ 10 fois plus élevée que celle du bazédoxifène sous forme inchangée.

Élimination
Après l'administration d'une dose unique de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène, la demi-vie d'élimination du bazédoxifène 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 bazédoxifène à l'état d'équilibre sont atteintes au cours de la deuxième semaine d'administration quotidienne de l'association estrogènes conjugués/bazédoxifène.

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

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

Le 17β-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/bazédoxifène 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* **14 ÉTUDES CLINIQUES**). 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* **2 CONTRE-INDICATIONS** *et* **7 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* **2 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* **7 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 ≥ 30 [moyenne (É.-T.) = 32,7 (2,7) kg/m^2] et à 12 femmes ménopausées non obèses ayant un IMC < 30 [moyenne (É.-T.) = 25,3 (2,6) kg/m^2]. 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 inexpliqués 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 (α et β) 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* **14 ÉTUDES CLINIQUES**).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique
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, 17α-dihydroéquiline, 17α-estradiol, 17β-dihydroéquiline, Δ8,9-déhydroestrone, 17β-estradiol, équilénine, 17α-dihydroéquilénine et 17β-dihydroéquilénine.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet

Formule développée : Sans objet

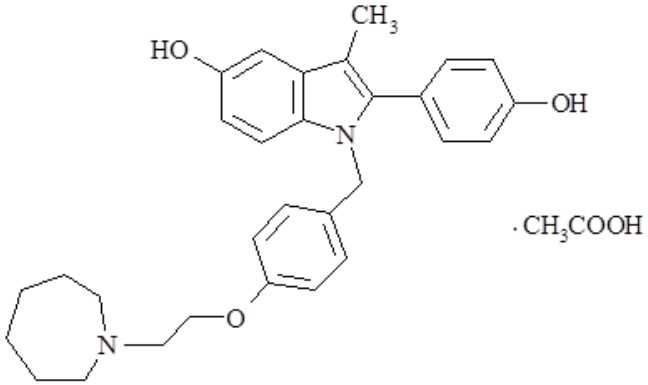
Propriétés physicochimiques : Les estrogènes conjugués sont un mélange d'estrogènes de source exclusivement naturelle, sous forme de sels sodiques de sulfates d'estrogènes hydrosolubles représentant la composition moyenne du matériel provenant de l'urine de juments gravides.

Substance pharmaceutique
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*H*-azépin-1-yl)éthoxy]benzyl}-2-(4-hydroxyphényl)-3-méthyl-1*H*-indol-5-ol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{30}H_{34}N_2O_3 \bullet C_2H_4O_2$, 530,65

Formule développée :



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[1].

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Plan et caractéristiques démographiques des études
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 **10 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

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

Nom de l'essai	Plan	Objectifs	Posologie / durée du traitement	Nombre de sujets Sexe / âge moyen
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 **10 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^{MC}) 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.

14.2 Résultats des études

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 4e 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.

Tableau 4 – Variation moyenne corrigée du nombre de bouffées de chaleur modérées ou sévères par jour par rapport au départ (essais SMART 1 et SMART 2)							
		SMART 1*			SMART 2†		
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 évaluables quant à l'efficacité, report en aval de la dernière observation
† Population en intention de traiter modifiée, report en aval de la dernière observation

Tableau 5 – Variation moyenne corrigée (erreur type) du score relatif à l'intensité quotidienne des bouffées de chaleur par rapport au départ (essais SMART 1 et SMART 2)							
		SMART 1*			SMART 2†		
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 évaluables 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 (± erreur type) de bouffées de chaleur par jour dans l'essai SMART 2

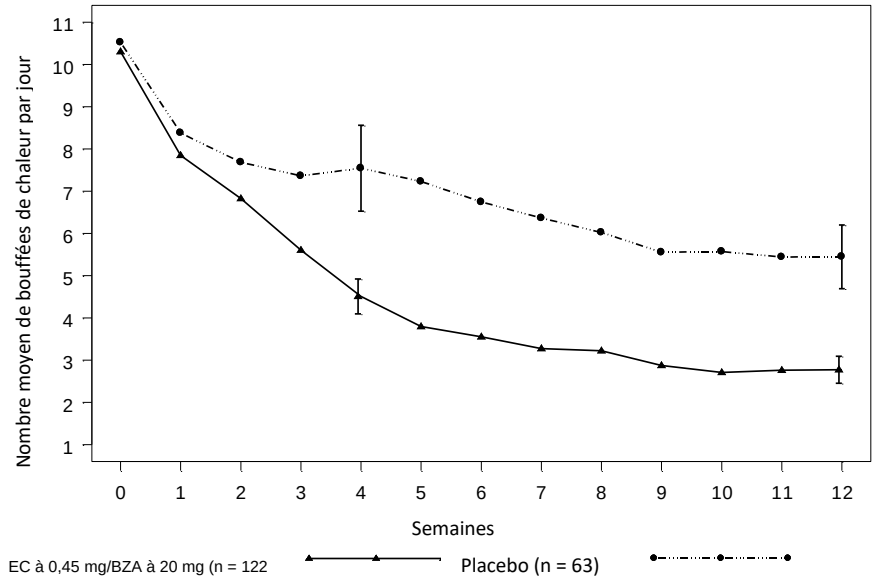
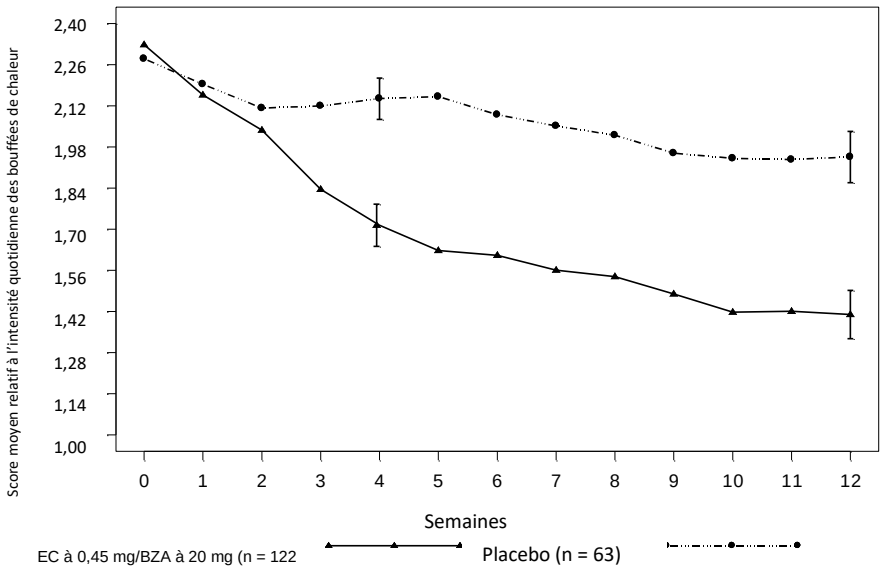


Figure 2 – Score moyen relatif à l'intensité quotidienne des bouffées de chaleur (± erreur type) dans l'essai SMART 2



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 12e 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 12e 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).

Tableau 6 – Incidence de l'hyperplasie/du cancer de l'endomètre après 12 et 24 mois

		SMART 1*		SMART 5*	
Groupe de traitement	**Mois**	**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	--	--

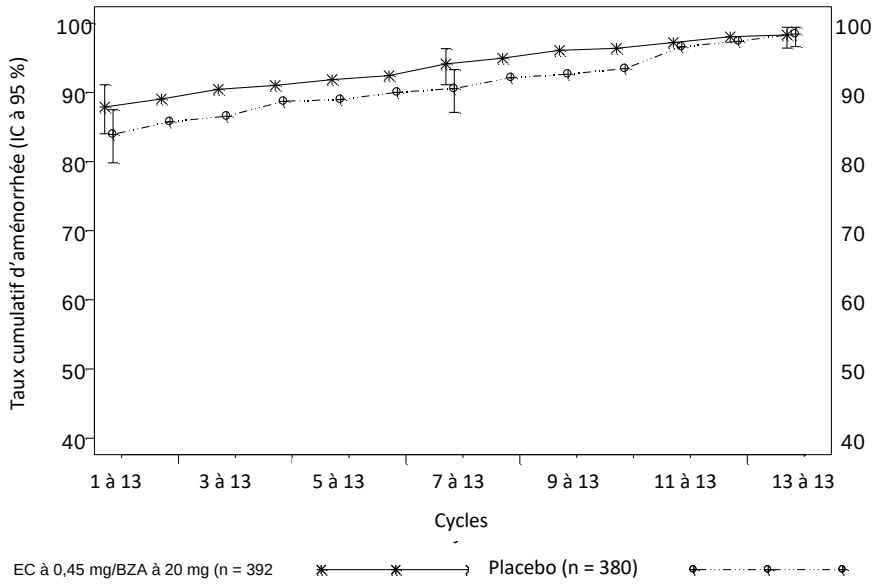
LS = limite supérieure

* Patientes évaluables

Effets sur les saignements utérins ou les microrragies

Le taux cumulatif d'aménorrhée (absence de saignements utérins ou de 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 cumulatif 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 9e et 12e 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 12e 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.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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 17β-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 (mg/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 (mg/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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :
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^2 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^2]) 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 ≥ 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 ≥ 1 mg/kg/jour, qui sont toxiques pour la mère (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 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.

16.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique

Études 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 α 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 α et β 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 17β-estradiol) selon le gène cible ou le type de test.

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 canalaires. 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr DUAVIVE MC

Comprimés à libération modifiée d'estrogènes conjugués et de bazédoxifène

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DUAVIVE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DUAVIVE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Les femmes ménopausées qui ont subi une hystérectomie (intervention chirurgicale pour enlever l'utérus) et qui prennent des estrogènes seuls courent un risque plus élevé :

- d'accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot dans le cerveau) et
- de thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans une veine profonde d'une jambe ou d'un bras).

Les estrogènes, comme ceux que contient DUAVIVE :

- ne doivent pas être utilisés pour prévenir une maladie du cœur ou un accident vasculaire cérébral;
- doivent être utilisés à **la dose efficace la plus faible** et durant **la plus courte période** possible. Vous devrez subir des examens médicaux régulièrement.

Pourquoi utilise-t-on DUAVIVE?

DUAVIVE est utilisé pour le traitement des symptômes modérés ou sévères de la ménopause (bouffées de chaleur). C'est ce qu'on appelle des « symptômes vasomoteurs ». DUAVIVE est utilisé chez les femmes adultes ménopausées dont l'utérus est intact.

DUAVIVE ne doit pas être administré en association avec d'autres médicaments qui renferment un progestatif ou des estrogènes ni avec un autre modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (tel que le raloxifène).

Comment DUAVIVE agit-il?

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 incommodants, 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.

DUAVIVE est un agent d'hormonothérapie qui contient deux ingrédients qui jouent des rôles distincts. Les estrogènes contenus dans DUAVIVE aident à soulager les bouffées de chaleur (qu'on appelle « symptômes vasomoteurs ») associées 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, qui contribue à réduire le risque d'hyperplasie (épaississement excessif) de l'endomètre.

Quels sont les ingrédients de DUAVIVE?

Ingrédients médicinaux : Estrogènes conjugués et acétate de bazédoxifène

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, polyéthylèneglycol, polydextrose, povidone, cellulose en poudre, propylèneglycol, oxyde de fer rouge, saccharose, sucroester d'acide palmitique, dioxyde de titane

DUAVIVE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimé : 0,45 mg d'estrogènes conjugués et 20 mg de bazédoxifène (sous forme d'acétate de bazédoxifène)

N'utilisez pas DUAVIVE dans les cas suivants :

- vous avez ou avez déjà eu un caillot sanguin, y compris dans les veines de la jambe (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire) ou les yeux;
- vous avez déjà reçu un diagnostic d'accident vasculaire cérébral (AVC), de crise cardiaque (infarctus du myocarde) ou de maladie du cœur;
- vous avez une allergie (hypersensibilité) aux estrogènes, au bazédoxifène ou à n'importe quel autre ingrédient de DUAVIVE;
- vous avez des saignements vaginaux inhabituels ou imprévus;
- vous avez ou avez eu un cancer du sein;
- vous avez ou avez eu un cancer estrogénodépendant;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez une hyperplasie de l'endomètre (épaississement de la muqueuse de l'utérus);
- vous 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;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou pourriez le devenir. La prise de DUAVIVE durant la grossesse peut avoir d'avoir des 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;
- vous avez subi une perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DUAVIVE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment 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);
- 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 du blanc des yeux ou de la peau), ou des antécédents de tels problèmes de santé;
- vous avez des antécédents de démangeaisons associées à l'utilisation d'estrogènes ou pendant la grossesse;
- vous avez eu des saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- vous avez des antécédents de fibromes dans l'utérus ou de présence de tissu d'endomètre à l'extérieur de l'utérus (endométriose);
- vous avez des antécédents de migraine;
- vous avez des antécédents d'hypertension;
- vous avez des antécédents de maladie du rein;
- vous avez des antécédents d'asthme ou d'épilepsie (crises convulsives);
- vous avez des antécédents de maladie des os, y compris certains troubles métaboliques ou cancers pouvant faire changer 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 (croissance anormale des os de l'oreille);
- vous recevez une hormonothérapie thyroïdienne substitutive;
- vous faites une intolérance au lactose. DUAVIVE renferme du lactose. Informez votre médecin si vous faites une intolérance au lactose ou si vous avez une maladie héréditaire rare parmi les suivantes :
  - intolérance au galactose;
  - déficit congénital en lactase;
  - malabsorption du glucose-galactose;
- 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;
- vous prenez un progestatif. Les femmes qui sont traitées par DUAVIVE ne doivent pas prendre de progestatif.

Autres mises en garde

- **Cancer du sein**
  - Les estrogènes ne doivent pas être prescrits aux femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein.
  - Consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre une hormonothérapie si :
    - vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein ou avez déjà eu des masses au sein, des biopsies mammaires ou des résultats anormaux à la mammographie (rayons X des seins);
    - vous n'avez jamais eu de bébé ou si votre première grossesse a été menée à terme à un âge avancé;
    - vous faites de l'embonpoint;
    - vous étiez plus jeune que la moyenne à vos premières menstruations.

- **Croissance excessive 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 excessif de la muqueuse de l'utérus), ce qui accroît le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse de l'utérus).
  - Chez les femmes qui présentent un surpoids, la prise de DUAVIVE peut poser un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre.
  - Si vous avez des saignements ou des saignotements pendant ou après votre traitement par DUAVIVE, votre professionnel de la santé vous fera subir des tests pour en trouver la cause. Une biopsie de l'endomètre (muqueuse de l'utérus) pourrait être nécessaire.

- **Cancer de l'ovaire :** Une estrogénothérapie seule d'une durée de 5 ans ou plus peut accroître le risque de cancer de l'ovaire.

- **Coagulation anormale du sang :** Le fait de prendre DUAVIVE peut faire augmenter le risque de formation de caillots de sang. Vous devriez avoir une discussion avec votre professionnel de la santé concernant les facteurs de risque de caillots de sang, car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou entraîner une grave invalidité. Consultez votre professionnel de la santé si :

  - vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins;
  - vous fumez;
  - vous faites de l'embonpoint.

  Le risque de formation de caillots sanguins augmente avec l'âge. Il augmente aussi temporairement :

  - chez les personnes qui demeurent immobiles pendant de longues périodes;
  - après 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.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale majeure, il se peut que votre professionnel de la santé vous recommande de cesser temporairement de prendre DUAVIVE environ 4 semaines avant l'intervention.

Pendant les déplacements qui entraînent de longues périodes d'inactivité, assurez-vous de bouger régulièrement.

- **Troubles de la vésicule biliaire :** La prise d'estrogènes fait augmenter le risque de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une opération.

Démence : Dans une étude clinique, on n'a pas observé de réduction du risque de démence (perte de mémoire) chez les femmes qui avaient subi une hystérectomie (qui n'avaient plus d'utérus), qui étaient âgées de plus de 65 ans et qui prenaient des estrogènes par voie orale.

Bilan de santé et tests : Vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé avant et pendant de votre traitement. Voici ce qu'il fera :

- Procéder à un examen physique et à des analyses de sang (qui pourraient comprendre un test de grossesse) avant le début du traitement. Durant cette visite, votre professionnel de la santé pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou (aussi appelé « test PAP ») et un examen pelvien. Vous devez passer une mammographie avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, selon les recommandations de votre professionnel de la santé.

- Prévoir des examens de suivi réguliers (dont un examen des seins et une mesure de la tension artérielle) au moins une fois par année afin de déceler tout effet secondaire associé à l'utilisation de DUAVIVE. La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement.

- Vous conseiller de faire régulièrement un auto-examen des seins. Si vous ne savez pas comment faire ce genre d'auto-examen, dites-le à votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DUAVIVE :

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, bactériennes ou virales, comme le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la rifampine et le ritonavir;
- une plante médicinale utilisée contre la dépression appelée « millepertuis »;
- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions, comme le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne;
- un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire appelé « lamotrigine »;
- un médicament utilisé pour traiter la douleur légère appelé « phénylbutazone »;
- les médicaments qui traitent et préviennent les caillots sanguins;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse durant le traitement par DUAVIVE, car ces aliments pourraient modifier la façon dont le médicament agit et causer des effets secondaires.

DUAVIVE peut modifier les résultats des épreuves de laboratoire.

Comment DUAVIVE s'administre-t-il?

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Prenez un comprimé par jour, avec ou sans aliments. Prenez DUAVIVE à peu près à la même heure tous les jours afin d'éviter d'oublier une dose.
- Il faut avaler les comprimés entiers, sans les casser, les écraser, les croquer ni les laisser fondre dans la bouche.
- Vous ne devez ni augmenter, ni diminuer votre dose, ni interrompre votre traitement par DUAVIVE sans consulter un professionnel de la santé.
- Si vous utilisez des suppléments de calcium et/ou de vitamine D, vous pouvez les prendre en même temps que DUAVIVE.

Dose habituelle : 1 comprimé par jour

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de DUAVIVE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou Santé Canada, au numéro sans frais 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Chez la femme, la prise d'une quantité excessive d'estrogènes pourrait causer des nausées, des vomissements, des étourdissements, de la somnolence, de la fatigue, une gêne mammaire, une rétention liquidienne, des douleurs abdominales, des ballonnements ou des douleurs vaginales.

Dose omise

- Si vous oubliez une dose de DUAVIVE, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DUAVIVE?

Lorsque vous prenez ou recevez DUAVIVE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- acné, perte de cheveux, modification de la croissance ou de la texture des cheveux, sécheresse de la peau, démangeaisons, éruption cutanée, diminution du sens du toucher/de la sensibilité;

- démangeaisons anales, hémorroïdes, lésions douloureuses dans la bouche, douleur en avalant, douleur aux aisselles;
- maux de dos, douleur musculaire, douleur au cou, douleur non cardiaque à la poitrine, spasmes musculaires;
- douleur ou kyste aux seins, sensibilité ou gonflement des seins;
- oignon;
- inflammation d'une poche de liquide qui assure le glissement d'une articulation (bursite);
- douleur au flanc, douleur à l'aine, douleur pubienne, douleur aux extrémités;
- enflure d'une articulation;
- apparition de boules de liquide dans les articulations de la colonne vertébrale (kyste synovial);
- tendinite;
- modification de l'appétit;
- taches brunes sur certaines parties de la peau (chloasma);
- problèmes d'ongles;
- sensibilité ou réaction inhabituelle de la peau après une exposition aux rayons ultraviolets du soleil ou d'un lit de bronzage;
- rougeur et éruption cutanées, habituellement sur le nez et les joues;
- lésions ou nodules cutanés;
- urticaire;
- crampes, saignement vaginal léger;
- surdité, gêne dans l'oreille;
- diarrhée, flatulence;
- étourdissements;
- 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;
- fatigue, somnolence;
- sensation de chaleur, sensation de froid;
- fièvre, bronchite, symptômes semblables à ceux du rhume, maux de tête liés à une sinusite;
- hausse de la libido;
- brûlures d'estomac;
- douleur au foie;
- faible tension artérielle;
- infections;
- sautes d'humeur, crises de panique, rêves anormaux;
- mal des transports;
- saignement de nez;
- masse graisseuse de croissance lente sous la peau;
- grains de beauté;
- lésions cutanées non cancéreuses;
- douleur associée à la miction (fait d'uriner), incontinence, infection des voies urinaires, infection vaginale;
- allergie saisonnière;

- douleur abdominale subite causée par le blocage d'un canal biliaire, une inflammation de la vésicule biliaire ou des pierres à la vésicule biliaire. Une opération pourrait être nécessaire;
- maux de dents, gêne ou lésions dans la bouche et aux gencives, altération du goût des aliments.

Certaines femmes qui prenaient DUAVIVE ont obtenu des résultats anormaux à leurs analyses sanguines et au test de Papanicolaou (frottis cervical). Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les analyses et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
TRÈS FRÉQUENT			
Douleur abdominale, nausées ou vomissements		**√**	
Œdème des mains et des pieds : gonflement causé par l'accumulation de liquide dans les tissus du corps	**√**		
FRÉQUENT			
Dépression : humeur triste persistante			**√**
Hypertension : haute pression			**√**
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse d'écrasement de la poitrine ou de lourdeur thoracique			**√**
Palpitations/tachycardie : impression que le cœur bat fort ou vite (palpitations), fréquence cardiaque de plus de 100 battements à la minute (tachycardie)			**√**
PEU FRÉQUENT			
Trouble affectif (un trouble de l'humeur) : tristesse persistante, humeur euphorique, irritabilité, sautes d'humeur		**√**	
Caillot de sang dans un œil : perte soudaine partielle ou complète de la vue			**√**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Anomalies des seins (y compris cancer du sein) : bosses, écoulement du mamelon, changements du mamelon		**√**	
Polype du côlon (excroissance de tissu anormale sur la muqueuse du gros intestin) : constipation, diarrhée, sang dans les selles ou visible dans la toilette après la défécation, fatigue		**√**	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une veine profonde d'une jambe ou d'un bras) : douleur ou enflure à une jambe			**√**
Jaunisse : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps			**√**
Hématémèse : vomissement de sang		**√**	
Mélanome malin (type de cancer de la peau) : tache sur la peau ou grain de beauté qui change de taille, de forme ou de couleur, ou dont les contours sont irréguliers		**√**	
Pleurésie (inflammation de la membrane qui entoure les poumons) : douleur à la poitrine, toux, difficulté à respirer, fièvre, essoufflement		**√**	
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans un poumon) : douleur aiguë dans la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement soudain			**√**
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : mal de tête intense soudain ou aggravation subite d'un mal de tête,			**√**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de l'élocution ou faiblesse ou engourdissement dans un bras ou dans une jambe			
Cancer de la thyroïde : masse dans le cou, difficulté à respirer ou à avaler, douleur en avalant, perte de la voix		**√**	
Problèmes de thyroïde (fonctionnement insuffisant de la thyroïde, thyroïdite auto-immune, goitre) : fatigue, somnolence, sensibilité au froid, sécheresse de la peau, faiblesse, douleur, gonflement de la partie avant du cou		**√**	
RARE			
Hyperplasie ou cancer de l'endomètre (épaississement anormal ou cancer de la muqueuse de l'utérus) : saignements vaginaux inhabituels non associés à une menstruation ou pendant la ménopause, saignements menstruels plus abondants ou plus longs que la normale, écoulement vaginal teinté de sang anormal, douleur dans le bassin		**√**	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver entre 20 et 25 °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. Évitez de 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.

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

Pour en savoir plus sur DUAVIVE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (http://www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 25 avril 2025