

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação modificada contém 0,45 mg de estrogénios conjugados e acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido de libertação modificada contém 96,9 mg de sacarose (inclui 0,7 mg de sacarose como monopalmitato de sacarose), 62,9 mg de lactose (como mono-hidrato), 0,2 mg de maltitol líquido, 0,0176 mg de glucose e 0,0088 mg de sorbitol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Comprimido de libertação modificada cor-de-rosa, oval, de 12 mm, com “0.45/20” impresso numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DUAVIVE é indicado para o tratamento dos sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres pós-menopáusicas com útero (pelo menos 12 meses após a última menstruação) para as quais o tratamento com progesteonas não é apropriado.

A experiência no tratamento de mulheres com idade superior a 65 anos é limitada.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Para início e continuação do tratamento de sintomas pós-menopáusicos, deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo (ver secção 4.4).

A dose recomendada é de 0,45 mg de estrogénios conjugados (EC) e 20 mg de bazedoxifeno (BZA) num único comprimido tomado por via oral, uma vez por dia.

Em caso de esquecimento de tomar um comprimido, este deve ser tomado assim que a doente se lembrar. A terapêutica deverá ser continuada como anteriormente. Em caso de esquecimento de tomar mais do que um comprimido, a doente apenas deverá tomar o comprimido mais recente. A doente não deve tomar o dobro da dose habitual para compensar os comprimidos esquecidos.

Populações especiais

Idosos

EC/BZA não foi estudado em mulheres com idade superior a 75 anos. De acordo com os dados disponíveis, não é necessário efetuar um ajuste da dosagem em função da idade (ver secção 5.2). A

experiência no tratamento de mulheres com idade superior a 65 anos é limitada.

Compromisso renal

A farmacocinética dos EC/BZA não foi avaliada em doentes com compromisso renal. Por conseguinte, não se recomenda a utilização nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e a eficácia dos EC/BZA não foram avaliadas em doentes com compromisso hepático. A utilização nesta população está contraindicada (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de EC/BZA na população pediátrica.

Modo de administração

Via oral.

EC/BZA pode ser tomado a qualquer hora do dia, independentemente das refeições (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Conhecimento, suspeita ou antecedentes de cancro da mama.
- Conhecimento, antecedentes ou suspeita de tumores malignos estrogénio-dependentes (por exemplo, cancro do endométrio).
- Hemorragia genital não diagnosticada.
- Hiperplasia do endométrio não tratada.
- História ativa ou passada de tromboembolismo venoso (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veias retinianas).
- Doenças trombofílicas conhecidas (por exemplo, deficiência da proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4).
- História ativa ou passada de doença tromboembólica arterial (por exemplo, enfarte do miocárdio, AVC).
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática em que os testes da função hepática não voltaram ao normal.
- EC/BZA não deve ser tomado por mulheres com potencial para engravidar ou mulheres a amamentar (ver secções 4.6 e 5.3).
- Porfíria.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, EC/BZA apenas deve ser iniciado para sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deverá ser realizada uma avaliação minuciosa dos riscos e benefícios pelo menos uma vez por ano, e o tratamento apenas deverá ser continuado enquanto os benefícios compensarem os riscos.

As mulheres que estiverem a tomar EC/BZA não devem tomar progesteronas, estrogénios adicionais ou moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERM).

DUAVIVE (EC/BZA) não foi estudado para o tratamento da menopausa prematura.

Exame médico/consultas de seguimento

Antes de iniciar ou retomar o tratamento com EC/BZA, deve ser obtida a história clínica pessoal e familiar completa. Os exames físicos (incluindo os pélvicos e da mama) devem ser orientados pela história clínica e pelas contra-indicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, são recomendadas avaliações periódicas com uma frequência e natureza adaptadas a cada mulher. As mulheres devem ser aconselhadas sobre que alterações na mama deverão notificar ao seu médico ou enfermeiro (ver secção «Cancro da mama» abaixo). Eventuais exames complementares de diagnóstico, incluindo exames de imagiologia apropriados, como as mamografias, devem ser efetuados de acordo com as práticas de rastreio atualmente aceites, modificadas consoante as necessidades clínicas individuais.

Condições que exigem supervisão

Caso alguma das seguintes condições estiver presente, tenha ocorrido anteriormente e/ou tenha agravado durante a gravidez ou terapêutica hormonal anterior, a doente deve ser cuidadosamente vigiada. Deve ser tomado em consideração que estas condições podem recorrer ou agravar durante o tratamento com EC/BZA, em particular:

- Leiomioma (fibrose uterina) ou endometriose
- Fatores de risco para alterações tromboembólicas (ver abaixo)
- Fatores de risco para tumores estrogénio-dependentes, como por exemplo hereditariedade de 1.º grau para cancro da mama
- Hipertensão
- Alterações hepáticas (por exemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaquecas ou cefaleias (fortes)
- Lúpus eritematoso sistémico
- História de hiperplasia endométrica (ver abaixo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

Razões para descontinuação imediata da terapêutica

A terapêutica deverá ser descontinuada caso seja descoberta uma contra-indicação (por exemplo, tromboembolismo venoso, AVC e gravidez) e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Despoletar de um novo episódio de cefaleias do tipo enxaqueca

Hiperplasia endometrial e carcinoma

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento do risco de cancro do endométrio notificado por utilizadoras de estrogénio isolado é 2 a 12 vezes maior em relação a não-utilizadoras, dependendo da duração do tratamento e a dose de estrogénio. Após interrupção do tratamento, o risco pode permanecer elevado durante pelo menos 10 anos. As mulheres que tomam EC/BZA não devem tomar estrogénio adicional, uma vez que tal poderá aumentar o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio.

A adição de bazedoxifeno ao EC/BZA reduz o risco de hiperplasia do endométrio, que pode ser um precursor do carcinoma do endométrio.

Durante o tratamento, pode ocorrer hemorragia e *spotting* (pequenas perdas de sangue). Se surgirem

após algum tempo de terapêutica ou se continuarem após interrupção do tratamento, a causa deve ser investigada, o que pode incluir uma biopsia do endométrio para excluir doença maligna do endométrio.

Cancro da mama

A evidência geral revela um aumento do risco de cancro da mama em mulheres que estejam a fazer uma terapêutica hormonal de substituição (THS) com estrogénio isolado, que é dependente da duração da utilização da THS.

O ensaio *Women's Health Initiative (WHI)* não encontrou aumento no risco de cancro da mama em mulheres histerectomizadas que estejam a fazer terapêutica com estrogénio isolado.

Estudos observacionais comunicaram apenas um pequeno aumento do risco de cancro da mama diagnosticado em utilizadoras de estrogénios isolados, que é substancialmente inferior ao observado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8).

Os resultados de uma grande meta-análise revelaram que, depois da interrupção do tratamento, o risco acrescido diminui com o tempo e o tempo necessário para regressar ao estado inicial, depende da duração da utilização anterior de THS. Quando a THS foi utilizada durante um período superior a 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.

Um estudo observacional com um período médio de *follow-up* de 22 meses revelou que o risco de cancro da mama entre as utilizadoras de EC/BZA poderá estar no mesmo intervalo que entre as utilizadoras de terapêutica hormonal combinada com estrogénio-progestagénio. O efeito a longo prazo de EC/BZA no risco de cancro da mama permanece desconhecido (ver secção 5.1).

Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

A evidência epidemiológica de uma grande meta-análise sugere um ligeiro aumento do risco em mulheres que tomam terapêutica hormonal de substituição (THS) apenas com estrogénios, que se torna evidente no período de 5 anos de utilização e que diminui com o tempo após a interrupção do tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio *Women's Health Initiative (WHI)*, sugerem que a utilização de THS combinadas pode estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente menor (ver secção 4.8).

O efeito de EC/BZA no risco de cancro do ovário é desconhecido.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Em ensaios clínicos com duração máxima de 2 anos em mulheres pós-menopáusicas com EC/BZA, foram notificados casos de TEV (ver secções 4.8). Caso surja um evento de TEV ou haja suspeitas de tal, EC/BZA deve ser imediatamente descontinuado.

Os SERM (incluindo o bazedoxifeno) e os estrogénios aumentam, individualmente, o risco de TEV (ver secção 4.8).

A terapêutica hormonal está associada a um risco 1,3-3 vezes superior de desenvolvimento de TEV. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da THS do que mais tarde (ver secção 4.8).

As doentes com estados trombofílicos conhecidos possuem um risco acrescido de TEV, podendo a terapêutica hormonal aumentar este mesmo risco. EC/BZA é contraindicado nestes doentes (ver secção 4.3).

Os fatores de risco geralmente associados à TEV incluem a utilização de estrogénios, idade avançada, grande cirurgia, imobilização prolongada, obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), gravidez/período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe um consenso quanto ao possível papel das veias varicosas no TEV. Tal como em todos os doentes na fase pós-operatória, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenir a TEV após a cirurgia. Nos casos em que exista uma imobilização prolongada após cirurgia, recomenda-se uma interrupção temporária de EC/BZA durante as 4 a 6 semanas que antecedem a cirurgia. O tratamento não deverá ser reiniciado até a mulher recuperar completamente a mobilidade. Além disso, as mulheres que estiverem a tomar EC/BZA devem ser aconselhadas a mover-se periodicamente durante viagens que envolvam uma imobilização prolongada.

Em mulheres sem história pessoal de TEV, mas com um familiar de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, pode ser proposto um rastreio após aconselhamento minucioso relativo às suas limitações (apenas uma percentagem dos defeitos trombofílicos são identificados no rastreio). Caso seja identificado um defeito trombofílico associado a trombose em familiares ou caso o defeito seja «grave» (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos), a terapêutica hormonal é contraindicada.

As mulheres que estejam a fazer tratamento crónico com anticoagulantes requerem uma ponderação cuidada do benefício/risco da utilização de terapêutica hormonal.

Se se desenvolver TEV após o início da terapêutica ou se houver suspeitas de tal, EC/BZA deverá ser descontinuado imediatamente. As mulheres deverão ser avisadas para entrarem imediatamente em contacto com os seus médicos caso se apercebam de um potencial sintoma tromboembólico (por exemplo, tumefação dolorosa da perna, dor súbita no peito, dispneia).

Doença coronária arterial (DCA)

Os ensaios clínicos controlados e aleatorizados não apresentaram evidências de proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DCA existente que tenham recebido terapêutica com estrogénio isolado. Os dados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados não encontraram um risco acrescido de DCA em mulheres histerectomizadas sob terapêutica com estrogénio isolado.

AVC isquémico

A terapêutica com estrogénio isolado está associada a um aumento de 1,5 vezes do risco de AVC isquémico. O risco relativo não varia em função da idade ou do tempo passado desde a menopausa. No entanto, uma vez que o risco de base de AVC varia muito em função da idade, o risco global de AVC em mulheres sob terapêutica hormonal aumenta com a idade (ver secção 4.8).

Um estudo observacional com um período médio de *follow-up* de 10-11 meses revelou que o risco de AVC entre as utilizadoras de EC/BZA poderá estar no mesmo intervalo que entre as utilizadoras de terapêutica hormonal combinada com estrogénio-progestagénio. O efeito a longo prazo de EC/BZA no risco de AVC permanece desconhecido (ver secção 5.1).

Caso ocorra um AVC ou haja suspeitas de tal, EC/BZA deve ser descontinuado imediatamente (ver secção 4.3).

Outras condições

- Os estrogénios podem causar retenção de líquidos, pelo que as doentes com disfunção cardíaca ou renal devem ser monitorizadas atentamente durante o tratamento com EC/BZA.
- As doentes com insuficiência renal terminal devem ser monitorizadas atentamente, uma vez que se prevê que os níveis de componentes de estrogénio do EC/BZA em circulação aumentem. Não se recomenda a utilização nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

- Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser atentamente seguidas durante o tratamento com estrogénios, uma vez que foram notificados casos raros de grandes aumentos nos níveis plasmáticos de triglicéridos que originaram pancreatite em situações de terapêutica estrogénica nestas condições. O EC/BZA não foi estudado em mulheres com níveis base de triglicéridos >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). Em ensaios clínicos com duração máxima de 2 anos, EC/BZA foi associado a um aumento em relação ao estado inicial da concentração sérica de triglicéridos de aproximadamente 16% ao mês 12 e 20% ao mês 24. Deve considerar-se, portanto, a monitorização anual dos níveis séricos de triglicéridos.
- O EC/BZA não foi estudado em doentes com compromisso da função hepática (ver secções 4.2 e 5.2) ou com história de icterícia colestática. Os estrogénios podem não ser devidamente metabolizados em mulheres com compromisso da função hepática. Em mulheres com história de icterícia colestática associada a utilização passada de estrogénio ou a gravidez, recomenda-se cuidado e, em caso de recorrência, deverá descontinuar-se o tratamento com EC/BZA.
- Foi notificado um aumento de 2 a 4 vezes do risco de doença da vesícula biliar exigindo cirurgia em mulheres pós-menopáusicas que estavam a receber estrogénios (ver secção 4.8). As doentes tratadas com EC/BZA devem ser monitorizadas cuidadosamente quanto a sinais de desenvolvimento de doença da vesícula biliar.
- Os estrogénios aumentam a globulina de ligação à tiroide (GLT), conduzindo ao aumento da hormona da tiroide total em circulação, medida pelo iodeto ligado às proteínas (ILP), níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A captação da T3 pela resina está diminuída, refletindo os níveis elevados de GLT. As concentrações de T4 e T3 livres permanecem inalteradas. Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, ou seja a globulina ligada ao corticoide (GLC), a globulina de ligação às hormonas sexuais (GLHS), conduzindo a níveis aumentados de corticosteroides e esteroides sexuais em circulação, respetivamente. As concentrações de hormonas biológicas ativas ou livres permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas poderão estar aumentadas (angiotensinogénio ou substrato da renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

A terapêutica com estrogénio não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências de risco acrescido de provável demência nas mulheres que começam a utilizar terapêutica contínua com estrogénio isolado após os 65 anos de idade.

O efeito de EC/BZA no risco de demência é desconhecido.

Conteúdo em excipientes

Este medicamento contém lactose, sacarose, glucose (em polidextrose e maltitol líquido) e sorbitol (em polidextrose).

Lactose, sacarose e glucose

As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Sorbitol

Este medicamento contém sorbitol, o qual pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente. Deve ter-se em consideração o efeito aditivo de todas as fontes de sorbitol de outros medicamentos administrados concomitantemente e das fontes alimentares.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os resultados de um estudo clínico de interação medicamentosa efetuado com EC/BZA e de estudos de interação com EC ou bazedoxifeno em monoterapia estão resumidos abaixo.

Estrogénios conjugados

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os estrogénios são parcialmente metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, incluindo a CYP3A4. Contudo, num estudo clínico de interação medicamentosa, a administração repetida de 200 mg de itraconazol, um potente inibidor da CYP3A4, teve um impacto mínimo na farmacocinética dos EC (conforme quantificado pela estrona e a equilina) e do bazedoxifeno, quando administrado com uma dose única de 0,45 mg de EC/20 mg de BZA.

O metabolismo dos estrogénios pode aumentar através do uso concomitante de substâncias indutoras das enzimas metabolizadoras de medicamentos, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). O ritonavir e o nelfinavir, embora conhecidos como inibidores fortes, exibem, por contraste, propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormonas esteroides. Preparações à base de plantas que contenham erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogénios. Clinicamente, um metabolismo aumentado de estrogénios pode originar um efeito diminuído e alterações no perfil de hemorragia uterina.

Efeito da THS com estrogénios noutros medicamentos

Foi demonstrado que os contraceptivos hormonais que contêm estrogénios, quando coadministrados, reduzem significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina devido à indução da glucuronidação da lamotrigina. Isto poderá reduzir o controlo das convulsões. Embora a potencial interação entre THS e lamotrigina não tenha sido estudada, é de esperar que exista uma interação semelhante, o que poderá resultar numa redução do controlo das convulsões em mulheres que tomam ambos os medicamentos em simultâneo.

Bazedoxifeno

O metabolismo do bazedoxifeno pode ser aumentado pela utilização concomitante de substâncias conhecidas por induzir as uridina difosfato glucuronil transferases (UGT), como a rifampicina, o fenobarbital, a carbamazepina e a fenitoína, podendo conduzir a uma diminuição das concentrações sistémicas do bazedoxifeno. Uma redução da exposição ao bazedoxifeno pode estar associada a um aumento do risco de hiperplasia do endométrio (ver secção 4.4).

O bazedoxifeno é sujeito a pouco, ou nenhum, metabolismo mediado pelo citocromo P450 (CYP). O bazedoxifeno não induz nem inibe as atividades das principais isoenzimas do CYP e é pouco provável que interaja com medicamentos coadministrados através do metabolismo mediado pelo CYP.

Não se verificaram interações farmacocinéticas significativas entre o bazedoxifeno e os seguintes medicamentos: ibuprofeno, atorvastatina e azitromicina ou antiácidos que contenham hidróxido magnésio e alumínio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

EC/BZA apenas é indicado para utilização em mulheres pós-menopáusicas e é contraindicado em mulheres que estão ou poderão vir a estar grávidas (ver secção 4.3). Não existem dados relativos à utilização de EC/BZA em mulheres grávidas. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com EC/BZA, este deve ser suspenso imediatamente.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos mais relevantes relativos à exposição inadvertida do feto a estrogénio não indicam existência de efeitos teratogénicos e fetotóxicos.

Em estudos realizados em coelhos, o bazedoxifeno isolado demonstrou toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para humanos.

Amamentação

EC/BZA é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Não se sabe se o bazedoxifeno é excretado no leite humano. Foram identificadas quantidades detetáveis de estrogénio no leite de mães que estavam a tomar EC. Foi demonstrado que a administração de estrogénio a mães a amamentar diminui a quantidade e a qualidade do leite.

Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos da associação EC/BZA na reprodução.

Os estudos com bazedoxifeno em ratos demonstraram efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

EC/BZA tem uma influência reduzida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Em ensaios clínicos de monoterapia com bazedoxifeno, sonolência foi notificada como uma reação adversa, pelo que as doentes deverão ser advertidas para o seu possível efeito na condução e utilização de máquinas.

Em doentes sob monoterapêutica com bazedoxifeno, houve notificações pós-comercialização de sintomas visuais, como perturbações da acuidade visual ou visão turva. Caso ocorram estes sintomas, as doentes devem evitar conduzir ou utilizar máquinas que exijam boa perceção visual até ao desaparecimento dos sintomas, ou até que o médico indique de que tal é seguro.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada é dor abdominal, tendo ocorrido em mais de 10% das doentes em ensaios clínicos.

Os eventos tromboembólicos venosos graves podem ocorrer raramente (menos de 1 caso em cada 1000 doentes).

Lista tabular de reações adversas

A tabela que se segue enumera as reações adversas observadas com EC/BZA (n = 3 168) em ensaios clínicos controlados por placebo. As reações adversas foram categorizadas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência da ocorrência de reações adversas			
	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Rara
Infeções e infestações		Candidíase vulvovaginal		
Vasculopatias				Eventos tromboembólicos venosos (incluindo embolia pulmonar, trombose da veia da retina, trombose venosa profunda e

Classes de sistemas de órgãos	Frequência da ocorrência de reações adversas			
	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Rara
				tromboflebite)
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Obstipação; diarreia; náuseas		
Afeções hepatobiliares			Colecistite	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento dos triglicéridos séricos		

Descrição de reações adversas selecionadas

Risco de cancro da mama

Vários estudos apontam para o risco de cancro da mama associado à utilização de estrogénios isolados. O risco acrescido para utilizadoras de terapêutica com estrogénio isolado é inferior ao observado em utilizadoras de combinações de estrogénio e progestagénio. O nível de risco depende da duração da utilização (ver secção 4.4). São apresentadas abaixo estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e da maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos.

Braço com estrogénio isolado (ET) do WHI dos EUA – risco acrescido de cancro da mama após 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço com placebo ao longo de 5 anos	Razão de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1.000 utilizadoras de ET durante 5 anos (IC 95%)
EC estrogénio isolado			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

**Estudo WHI em mulheres sem útero que não demonstraram um aumento do risco de cancro da mama*

Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos

Risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade no início da THS (anos)	Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 5 anos (50-54 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após 5 anos
Estrogénio isolado			
50	13,3	1,2	2,7

** Retirada das taxas de incidência basal em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m²)*

Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.

Risco adicional estimado de cancro da mama após 10 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade no início	Incidência por 1000 mulheres que nunca	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após
-----------------	--	----------------	--

da THS (anos)	fizeram THS durante um período de 10 anos (50-59 anos)*		um período de 10 anos
Estrogénio isolado			
50	26,6	1,3	7,1

* Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.

Risco de cancro do endométrio

Mulheres pós-menopáusicas com útero

O risco de cancro do endométrio é de cerca de 5 em cada 1000 mulheres com útero que não estejam a fazer THS.

Em mulheres com útero, não se recomenda a realização de THS com estrogénio isolado, uma vez que aumenta o risco de cancro do endométrio (ver secção 4.4). Consoante a duração da utilização de estrogénio isolado e a dose de estrogénio, o aumento do risco de cancro do endométrio em estudos epidemiológicos varia entre 5 e 55 casos adicionais diagnosticados por cada 1000 mulheres de idades compreendidas entre os 50 e os 65 anos.

EC/BZA contém bazedoxifeno, que reduz o risco de hiperplasia do endométrio que pode ocorrer com a utilização de estrogénio isolado (ver secção 4.4). A hiperplasia do endométrio pode ser precursora do cancro do endométrio.

Cancro do ovário

A utilização de THS apenas com estrogénios foi associada a um ligeiro aumento do risco de ter cancro do ovário diagnosticado (ver secção 4.4).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos indicou um aumento do risco de cancro do ovário nas mulheres que utilizam atualmente THS em comparação com as mulheres que nunca usaram THS (RR 1.43, IC 95% 1.31-1.56). Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que tomam THS há 5 anos resulta em cerca de 1 caso adicional por cada 2000 utilizadoras. Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

No ensaio de tratamento da osteoporose com bazedoxifeno (média de idades = 66,5 anos), a taxa de TEV por 1000 mulheres-anos durante o período de estudo de 3 anos foi de 2,86 no grupo do bazedoxifeno (20 mg) e 1,76 no grupo do placebo e durante o período de estudo de 5 anos foi de 2,34 no grupo do bazedoxifeno 20 mg e 1,56 no grupo do placebo. Após 7 anos, a taxa de TEV por 1000 mulheres-anos foi de 2,06 no grupo do bazedoxifeno 20 mg e de 1,36 no grupo do placebo.

É sabido que os estrogénios aumentam o risco de TEV (ver secção 4.4). A ocorrência deste tipo de reação é mais provável no primeiro ano do tratamento. Abaixo, estão resumidos os dados do maior ensaio aleatório:

Braço com estrogénio isolado dos estudos WHI – risco adicional de TEV ao longo de 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço com placebo durante 5 anos	Razão de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de estrogénio isolado (ET)
Apenas estrogénio por via oral*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*estudo em mulheres sem útero

Risco de AVC isquémico

A terapêutica com estrogénio isolado está associada a um risco relativo 1,5 vezes superior de AVC isquémico. Este risco relativo não varia em função da idade nem da duração da utilização, mas uma vez que o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC em mulheres sob terapêutica com estrogénio isolado aumentará com a idade (ver secção 4.4). O risco adicional de AVC isquémico durante cinco anos de utilização foi avaliado no maior ensaio aleatório em mulheres sem útero (WHI) com idades compreendidas entre os 50-59 anos.

Estudos WHI combinados – risco adicional de AVC isquémico* durante 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço com placebo durante 5 anos	Razão de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*não foi feita diferenciação entre AVC isquémico e hemorrágico.

Reações adversas notificadas com EC e/ou bazedoxifeno em monoterapia

As reações adversas foram categorizadas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10000$) ou desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas observadas com EC em monoterapia

Classes de sistemas de órgãos	Frequência da ocorrência de reações adversas			
	Frequente	Pouco frequente	Rara	Muito rara
Infeções e infestações		Vaginite		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			Potenciação do crescimento de meningioma benigno; doença fibroquística da mama	Aumento de hemangiomas hepáticos
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	Angioedema; reações anafiláticas/anafilactoides; urticária	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Intolerância à glucose	Exacerbação de porfiria; hipocalcemia (em doentes com doença que possa predispor para

Classes de sistemas de órgãos	Frequência da ocorrência de reações adversas			
	Frequente	Pouco frequente	Rara	Muito rara
				hipocalcemia grave)
Perturbações do foro psiquiátrico		Demência; depressão; alterações do humor; alterações da libido	Irritabilidade	
Doenças do sistema nervoso		Enxaqueca; cefaleias; tonturas; nervosismo	Exacerbação de epilepsia	Exacerbação de coreia
Afeções oculares		Intolerância a lentes de contacto		
Cardiopatias			Enfarte do miocárdio	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Exacerbação de asma	
Doenças gastrointestinais		Náuseas	Pancreatite; colite isquémica; vômitos	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Hirsutismo; erupção cutânea; prurido; cloasma		Eritema multiforme; eritema nodoso
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; câibras nas pernas			
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor, sensibilidade, aumento, corrimento mamários; leucorreia	Alterações no ectrópio do colo do útero e secreção	Dor pélvica	
Exames complementares de diagnóstico	Alterações do peso (aumento ou diminuição)			Aumento da pressão arterial

Reações adversas observadas com bazedoxifeno em monoterapia.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência da ocorrência de reações adversas			
	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		
Doenças do sistema nervoso		Sonolência		
Afeções oculares			Trombose da veia da retina	Diminuição da acuidade visual, visão turva, fotopsia, defeito do campo visual, compromisso

Classes de sistemas de órgãos	Frequência da ocorrência de reações adversas			
	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Desconhecida
				visual, olho seco, edema da pálpebra, blefarospasmo, dor ocular e tumefação ocular
Cardiopatias				Palpitações
Vasculopatias	Afrontamentos		Trombose venosa profunda, tromboflebite superficial	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolia pulmonar	
Doenças gastrointestinais		Boca seca		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária, erupção cutânea, prurido		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares (inclui câibras nas pernas)			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico			
Exames complementares de diagnóstico		Aumento dos triglicéridos séricos; aumento da alanina aminotransferase; aumento da aspartato aminotransferase		

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do Sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que a doente seja monitorizada quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que seja instituído imeditamente um tratamento sintomático apropriado.

Os sintomas de sobredosagem com medicamentos que contenham estrogénio em adultos e crianças podem incluir náuseas, vômitos, sensibilidade mamária, tonturas, dor abdominal, sonolência/fadiga; pode ocorrer hemorragia de privação nas mulheres.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário e hormonas sexuais, estrogénio, associações com medicamentos; código ATC: G03CC07

Mecanismo de ação

EC/BZA alia estrogénios conjugados (EC) a um modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERM), o BZA, que se define como um complexo de estrogénio seletivo de tecidos (TSEC). As substâncias ativas dos EC são essencialmente os ésteres de sulfato de estrona, os sulfatos de equilina e o 17 α / β -estradiol. Estes compensam a perda de produção de estrogénios nas mulheres em menopausa e aliviam os sintomas da menopausa. Dado que os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, os estrogénios aos quais não se oferece resistência aumentam o risco de hiperplasia e cancro do endométrio. O facto de se adicionar bazedoxifeno, que atua como antagonista dos recetores de estrogénio no útero, reduz bastante o risco de hiperplasia do endométrio induzido pelo estrogénio em mulheres não hysterectomizadas.

Eficácia e segurança clínicas

O EC/BZA foi avaliado em 4.868 mulheres pós-menopáusicas que participaram em 5 ensaios de fase 3. Destas, 1 585 mulheres foram tratadas com EC 0,45 mg/BZA 20 mg e 1241 receberam placebo. Foi avaliada a exposição de longa duração a EC/BZA até 2 anos; 3 322 mulheres foram expostas a EC/BZA durante, pelo menos, 1 ano e 1999 mulheres foram expostas durante 2 anos.

Alívio dos sintomas da deficiência de estrogénio e padrões hemorrágicos

O alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado durante as primeiras semanas do tratamento. Num estudo de 12 semanas, EC 0,45 mg/BZA 20 mg reduziu significativamente o número e a gravidade dos afrontamentos quando comparados com o placebo nas semanas 4 e 12.

Num estudo, foi observada amenorreia em 97% das mulheres que receberam EC 0,45 mg/BZA 20 mg durante os meses 10 a 12. Foram notificadas hemorragias irregulares e/ou *spotting* no grupo de tratamento com EC 0,45 mg/BZA 20 mg por 7% das mulheres durante os primeiros 3 meses de tratamento e por 3% das mulheres durante os meses 10 a 12.

Noutro estudo, foi observada amenorreia em 96% das mulheres que receberam EC 0,45 mg/BZA 20 mg durante os meses 10 a 12. Foram notificadas hemorragias irregulares e/ou *spotting* no grupo com EC 0,45 mg/BZA 20 mg por 8% das mulheres durante os primeiros 3 meses e por 4% das mulheres durante os meses 10 a 12.

Densidade mamária

EC 0,45 mg/BZA 20 mg demonstrou alterações semelhantes na densidade mamográfica da mama em comparação com placebo durante 1 ano de tratamento.

Risco de cancro da mama

Um estudo observacional de novas utilizadoras pertencentes a cinco grandes bases de dados de indemnizações de seguros dos EUA, com um período médio de *follow-up* de 22 meses revelou que a taxa de incidência de cancro da mama entre as utilizadoras de EC/BZA foi de 27,21/10 000 pessoas-ano (IC de 95%: 19,91; 34,51), com base em 55 casos. A taxa de incidência entre as utilizadoras de terapêutica hormonal combinada com estrogénio-progestagénio foi de 36,33/10 000 pessoas-ano (IC

de 95%: 30,42; 42,24), com base em 31 casos. O efeito a longo prazo de EC/BZA no risco de cancro da mama permanece desconhecido.

Risco de AVC

Um estudo observacional de novas utilizadoras pertencentes a cinco grandes bases de dados de indemnizações de seguros dos EUA com um período médio de *follow-up* de 10-11 meses revelou que a taxa de incidência de AVC entre as utilizadoras de EC/BZA foi de 14,04/10 000 pessoas-ano (IC de 95%: 1,03; 27,05), com base em 15 casos. A taxa de incidência entre as utilizadoras de terapêutica hormonal combinada com estrogénio-progestagénio foi de 13,36/10 000 pessoas-ano (IC de 95%: 7,11; 19,61), com base em 41 casos. O efeito a longo prazo de EC/BZA no risco de AVC permanece desconhecido.

Efeitos na densidade mineral óssea (DMO)

Num estudo de 1 ano, EC 0,45 mg/BZA 20 mg mostrou uma diferença significativa em relação ao estado inicial na DMO da coluna lombar (+1,52%) no mês 12, em comparação com o placebo. Esta alteração na DMO foi semelhante à ocorrida com bazedoxifeno 20 mg isolado (+1,35%) e inferior à observada com EC 0,45 mg/medroxiprogesterona 1,5 mg (+2,58%) no mesmo estudo.

Idosos

Do total de mulheres nos ensaios clínicos de fase 3 que receberam EC/BZA 20 mg, 2,4% (n=77) tinham ≥ 65 anos de idade. Não se observaram diferenças globais em termos de segurança ou eficácia entre as mulheres com idade >65 anos e as mulheres mais novas, contudo a maior sensibilidade de algumas das mulheres mais velhas não pode ser excluída.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com EC/BZA em todos os subgrupos da população pediátrica no “tratamento de sintomas de deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas” (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os estudos farmacocinéticos para EC/BZA foram realizados em mulheres pós-menopáusicas saudáveis, que eram naturalmente pós-menopáusicas ou que tinham sido submetidas a ooforectomia bilateral.

Após a administração de doses múltiplas de EC 0,45 mg/BZA 20 mg, as médias dos parâmetros farmacocinéticos do EC e bazedoxifeno no estado estacionário (estrona total ajustada ao estado inicial) estão resumidas abaixo.

Médias $\pm$ DP dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário (n=24)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	AUC _{ss} (ng·h/ml)
Bazedoxifeno	6,9 $\pm$ 3,9	2,5 $\pm$ 2,1	71 $\pm$ 34
Estrona total ajustada ao estado inicial	2,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,6	35 $\pm$ 12

Absorção

Após uma dose única de EC/BZA, o bazedoxifeno e a estrona total ajustada ao estado inicial foram absorvidos com um $t_{\max}$ de cerca de 2 horas e 8,5 horas, respetivamente. Quando foram administradas doses únicas de EC 0,625 mg/BZA 20 mg juntamente com uma refeição com elevado teor de lípidos, a $C_{\max}$ do bazedoxifeno não foi afetada, mas a área sob a curva (AUC) aumentou aproximadamente 25%. Os alimentos tiveram pouco ou nenhum efeito na exposição dos EC.

EC/BZA pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração de BZA isolado, observou-se um aumento linear das concentrações plasmáticas para doses únicas de 0,5 mg até 120 mg e doses diárias múltiplas de 1 mg até 80 mg. A biodisponibilidade absoluta do BZA é de aproximadamente 6%.

Os EC são solúveis na água e são bem absorvidos no trato gastrointestinal após libertação da formulação do medicamento. A proporcionalidade da dose de estrogénio foi avaliada em dois estudos de EC. Foram observados aumentos da AUC e da C_{max} proporcionais à dose em todo o intervalo entre 0,3 mg e 0,625 mg de EC para a equilina total (conjugada e não conjugada), estrona total ajustada ao estado inicial e estrona não conjugada ajustada ao estado inicial.

Distribuição

A distribuição de EC e bazedoxifeno após a administração de EC/BZA não foi estudada.

Após a administração intravenosa de uma dose de 3 mg de BZA isolado, o volume de distribuição é de $14,7 \pm 3,9$ l/kg. O BZA liga-se fortemente (98%-99%) às proteínas plasmáticas *in vitro*, mas não se liga à globulina de ligação à hormona sexual (SHBG).

A distribuição de estrogénios exógenos é semelhante à dos estrogénios endógenos. Os estrogénios estão amplamente distribuídos no organismo e encontram-se geralmente em concentrações mais elevadas nos órgãos alvo da hormona sexual. Os estrogénios circulam no sangue amplamente ligados à SHBG e à albumina.

Biotransformação

A disponibilidade metabólica de EC e BZA após a administração de EC/BZA não foi estudada.

O estrogénio circulante existe num equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas. O 17 β -estradiol é convertido, reversivelmente, em estrona, e ambos podem ser convertidos em estriol, que é o principal metabolito urinário. Em mulheres pós-menopáusicas, uma percentagem significativa de estrogénio circulante existe sob a forma de conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que serve como um reservatório circulante para a formação de mais estrogénio ativo.

Determinou-se a disponibilidade metabólica do bazedoxifeno em mulheres pós-menopáusicas após administração oral de 20 mg de BZA marcado radioativamente. O BZA é extensamente metabolizado nas mulheres. A glucuronidação é a principal via metabólica. O metabolismo mediado pelo citocromo P450 não se evidencia ou é apenas ligeiro. O bazedoxifeno-5- glucuronido é o principal metabolito circulante. As concentrações plasmáticas deste glucuronido são aproximadamente 10 vezes mais elevadas do que as do BZA inalterado.

Eliminação

Após uma dose única de EC/BZA, a estrona total ajustada ao estado inicial (representando os EC) tem uma semivida de eliminação de aproximadamente 17 horas. A semivida de eliminação do BZA é de aproximadamente 30 horas. As concentrações no estado estacionário são atingidas na segunda semana, tendo em conta uma administração de uma vez por dia.

Os componentes dos EC, 17 β -estradiol, estrona e estriol, são excretados na urina, juntamente com o glucuronido e os conjugados de sulfato.

A depuração do BZA é de $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg com base em administração intravenosa. A principal via de excreção do BZA marcado radioativamente é através das fezes, e menos de 1% da dose é eliminada através da urina.

Populações especiais

Idosos

A farmacocinética do EC/BZA não foi avaliada em mulheres com idade superior a 75 anos. A farmacocinética de uma dose única de 20 mg de BZA foi avaliada num estudo efetuado em 26 mulheres pós-menopáusicas saudáveis. Em média, comparativamente com mulheres com 51 a 64 anos de idade (n=8), as mulheres com 65 a 74 anos de idade (n=8) mostraram um aumento de 1,5 vezes da AUC, e mulheres >75 anos de idade (n=8) mostraram um aumento de 2,6 vezes da AUC. Este aumento é muito provavelmente atribuível a alterações da função hepática relacionadas com a idade.

Compromisso renal

A farmacocinética de EC/BZA não foi avaliada em doentes com compromisso renal. Estão disponíveis dados clínicos limitados (n=5) relativos ao bazedoxifeno em monoterapia em mulheres com compromisso renal moderada (clearance da creatinina < 50 ml/min). Nestas mulheres foi administrada uma dose única de 20 mg de BZA. São eliminadas quantidades negligenciáveis (< 1 %) de BZA na urina. O compromisso renal demonstrou ter uma influência mínima ou não ter influência na farmacocinética do bazedoxifeno.

Compromisso hepático

A farmacocinética de EC/BZA não foi avaliada em mulheres com compromisso hepático.

A disponibilidade de uma dose única de 20 mg de bazedoxifeno foi comparada em mulheres com compromisso hepático [Classe Child-Pugh A (n=6), B (n=6) e C (n=6)] e mulheres com função hepática normal (n=18). Em média, as mulheres com compromisso hepático tiveram um aumento de 4,3 vezes da AUC em comparação com os controlos. A segurança e a eficácia não foram avaliadas adicionalmente em mulheres com insuficiência hepática. A utilização de EC/BZA nesta população está contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Índice de massa corporal (IMC)

Num estudo farmacocinético (n=24), o IMC pareceu ter pouco impacto na exposição sistémica aos EC e ao BZA.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos sobre a carcinogenicidade, a mutagenicidade e o compromisso da fertilidade com EC/BZA. Os dados seguintes baseiam-se nas conclusões de estudos realizados com bazedoxifeno.

Nos estudos de carcinogenicidade de 6 meses em ratos transgénicos, observou-se um aumento da incidência de tumores benignos das células da granulosa do ovário em ratinhos fêmea que receberam 150 ou 500 mg/kg/dia. A exposição sistémica (AUC) ao bazedoxifeno nestes grupos foi de 35 e 69 vezes superior à de mulheres pós-menopáusicas a quem se administrou 20 mg/dia durante 14 dias.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, observou-se um aumento da incidência de tumores benignos das células da granulosa do ovário em ratos fêmea com concentrações na dieta de 0,03% e 0,1%. A exposição sistémica (AUC) de bazedoxifeno nestes grupos foi de 2,6 e 6,6 vezes a observada em mulheres pós-menopáusicas que receberam 20 mg/dia durante 14 dias.

A observação de tumores benignos das células da granulosa do ovário em ratinhos e ratos fêmea que receberam bazedoxifeno é um efeito de classe dos SERM, relacionado com a sua farmacologia em roedores quando recebem tratamento durante a vida reprodutiva, enquanto os seus ovários estão funcionais e respondem à estimulação hormonal.

O bazedoxifeno provocou nefropatias específicas do rato macho (nefrocalcinose corticomedular e aumentou a nefropatia progressiva crónica espontânea) e adenomas e carcinomas associados com

rácios de exposição de 0,05 a 4 vezes e rácios de dose, com base na área de superfície (mg/m^2), de aproximadamente 0,6 a 22 vezes a dose clínica de 20 mg. Estas observações são consideradas específicas do rato e presumivelmente não são relevantes para os seres humanos. Foram observados carcinomas das células renais num estudo de 18 meses de eficácia óssea em macacas cinomolgos idosas ovariectomizadas com rácios de exposição de 0,05 a 16,3 vezes e rácios de dose, com base na área de superfície (mg/m^2), de aproximadamente 0,2 a 24 vezes a dose clínica de 20 mg. É sabido que estes tumores ocorrem em primatas não humanos idosos e são considerados espontâneos nos macacos idosos e irrelevantes para os seres humanos.

O BZA não foi genotóxico ou mutagénico numa bateria de testes, incluindo o ensaio *in vitro* de mutação reversa em bactérias, o teste *in vitro* de mutação para diante em células de mamíferos no locus da timidina quinase (TK+/-) em células L5178Y do linfoma do ratinho, o teste *in vitro* de aberração cromossómica em células do ovário do hamster chinês (CHO) e o teste *in vivo* dos micronúcleos em ratinhos.

Não foram realizados estudos sobre a toxicidade reprodutiva e o compromisso da fertilidade com EC/BZA. Os dados seguintes baseiam-se nas conclusões de estudos realizados com BZA.

Em estudos realizados em coelhos com BZA, observaram-se abortos e um aumento da incidência de anomalias do coração (defeitos do septo ventricular) e do sistema ósseo (atrasos na ossificação, ossos deformados ou desalinhados, principalmente da coluna e do crânio) nos fetos com doses maternas tóxicas de $\geq 0,5 \text{ mg/kg/dia}$ (1,5 vezes a exposição humana). Os tratamentos de ratos com doses maternas tóxicas de BZA $\geq 1 \text{ mg/kg/dia}$ ($\geq 0,4$ vezes a dose humana baseada na área de superfície corporal) teve como resultado uma redução do número de fetos vivos e/ou reduções dos pesos corporais fetais. Não se observaram anomalias no desenvolvimento fetal.

Os ratos fêmea receberam doses diárias de 0,3 a 30 mg/kg (0,15 a 14,6 vezes a dose humana com base na área de superfície corporal, mg/m^2 [a dose de 20 mg/kg em humanos é de 12,3 mg/m^2]) antes e durante o acasalamento com machos não sujeito a tratamento. Os ciclos éstricos e a fertilidade foram afetados adversamente em todos os grupos de fêmeas que receberam tratamento com bazedoxifeno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido de estrogénios conjugados

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Celulose em pó
Hipromelose 2208 (100 000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Estearato de magnésio
Fosfato de cálcio

Revestimento da base inerte

Sacarose
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Hipromelose 2910 (6 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Hipromelose 2910 (15 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Macrogol (400)

Revestimento ativo do bazedoxifeno

Sacarose

Hipromelose 2910 (3 mPa•s) (E464)
Monopalmitato de sacarose
Ácido ascórbico

Revestimento colorido

Hipromelose 2910 (6 mPa•s) (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (400)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Revestimento transparente

Hidroxietilcelulose
Povidona (E1201)
Polidextrose (E1200) (contém glucose e sorbitol)
Maltitol líquido
Poloxamer 188

Tinta de impressão

Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol (E1520)
Hipromelose 2910 (6 mPa•s)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a abertura da bolsa do blister, utilizar no prazo de 60 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters em PVC/Aclar/PVC com 28 comprimidos de libertação modificada. Cada blister está selado numa bolsa de alumínio com um absorvente de oxigénio.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/960/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de dezembro de 2014

Data da última renovação: 11 de novembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada
estrogénios conjugados/bazedoxifeno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação modificada contém 0,45 mg de estrogénios conjugados e acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose, sacarose, polidextrose e maltitol líquido. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de libertação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Engolir o comprimido inteiro.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a abertura da bolsa do blister, utilizar no prazo de 60 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/960/001
28 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

BOLSA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada
estrogénios conjugados/bazedoxifeno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação modificada contém 0,45 mg de estrogénios conjugados e acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose, sacarose, polidextrose e maltitol líquido. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de libertação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Engolir o comprimido inteiro.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a abertura da bolsa do blister, utilizar no prazo de 60 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/960/001 28 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada
estrogénios conjugados/bazedoxifeno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para a doente

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada estrogénios conjugados/bazedoxifeno

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é DUAVIVE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar DUAVIVE
3. Como tomar DUAVIVE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar DUAVIVE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é DUAVIVE e para que é utilizado

DUAVIVE é um medicamento que contém duas substâncias ativas denominadas estrogénios conjugados e bazedoxifeno. Os estrogénios conjugados são um medicamento que pertence a uma classe de medicamentos conhecida como terapêutica hormonal de substituição (THS). O bazedoxifeno pertence a uma classe de medicamentos não hormonais conhecida como moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs).

DUAVIVE é utilizado em mulheres pós-menopáusicas que ainda tenham útero e que não tenham tido uma menstruação natural nos últimos 12 meses.

DUAVIVE é utilizado para:

Alívio dos sintomas que ocorrem após a menopausa

Durante a menopausa, a quantidade de estrogénio produzido pelo corpo da mulher diminui. Isso pode causar sintomas como ardor na face, no pescoço e no peito (“afrontamentos”). DUAVIVE alivia estes sintomas após a menopausa. Este medicamento apenas lhe será prescrito caso apresente sintomas que afetem gravemente a sua vida quotidiana e o seu médico determine que outros tipos de THS não são adequados para si.

2. O que precisa de saber antes de tomar DUAVIVE

História médica e consultas médicas de rotina

A utilização de DUAVIVE acarreta riscos, que têm de ser tidos em conta ao decidir começar ou continuar a tomá-lo.

Não há experiência de tratamento de mulheres com menopausa prematura (devido a insuficiência ovárica ou cirurgia do ovário) com DUAVIVE.

Antes de começar a tomar este medicamento, o seu médico irá perguntar-lhe sobre a sua história médica e a da sua família. O seu médico pode decidir realizar um exame físico. Este exame pode incluir um exame da mama e/ou um exame interno, se for necessário, ou caso tenha preocupações específicas. Informe o seu médico caso tenha problemas de saúde ou doenças.

Assim que começar a tomar este medicamento, deve ir a consultas periódicas com o seu médico (pelo menos uma vez por ano). Durante estas consultas de rotina, discuta com o seu médico os benefícios e os riscos de continuar a tomar DUAVIVE. Assegure-se que:

- Efetua regularmente mamografias e citologia do colo do útero, conforme as recomendações do seu médico.
- Examina regularmente as suas mamas verificando a existência de quaisquer alterações, tais como covas na pele, alterações no mamilo, ou quaisquer nódulos que possa ver ou sentir.

Não tome DUAVIVE

- se tem alergia aos estrogénios conjugados, ao bazedoxifeno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem ou já teve, ou se suspeita que tem, cancro da mama.
- se tem ou já teve, ou se suspeita que tem, um cancro dependente de estrogénio, como cancro da mucosa uterina (endométrio)
- se teve recentemente uma hemorragia vaginal inexplicada.
- se tem crescimento excessivo da mucosa do útero (hiperplasia do endométrio) e não está a ser tratada.
- se tem ou já teve um coágulo sanguíneo numa veia (trombose), por exemplo nas pernas (trombose venosa profunda), nos pulmões (embolia pulmonar) ou nos olhos (trombose da veia retiniana).
- se tem um distúrbio da coagulação sanguínea (como deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina).
- se tem ou teve recentemente uma doença causada por coágulos sanguíneos nas artérias, como ataque cardíaco, AVC ou angina.
- se tem ou já teve uma doença do fígado em que os seus testes de função hepática não voltaram ao normal.
- se está grávida ou se ainda houver possibilidade de engravidar, ou se está a amamentar.
- se tem um problema raro do sangue chamado porfíria, a qual é transmitida na família (hereditário).

Caso não tenha a certeza acerca de algum dos pontos acima, **fale com o seu médico** antes de tomar este medicamento.

Se alguma das condições acima surgir pela primeira vez enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar e consulte imediatamente o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se tem ou já teve alguma das seguintes doenças, pois podem reaparecer ou agravar-se durante o tratamento com DUAVIVE. Caso tenha tido alguma destas doenças, deve realizar consultas de rotina mais frequentes com o seu médico:

- fibromiomas uterinos
- crescimento de mucosa uterina fora do útero (endometriose) ou história de crescimento excessivo da mucosa uterina (hiperplasia do endométrio)
- um risco acrescido de desenvolver coágulos sanguíneos [ver “Coágulos sanguíneos numa veia (trombose)”]
- um risco acrescido de ter um cancro sensível ao estrogénio (como ter uma mãe, irmã ou avó que já teve cancro da mama)
- pressão arterial elevada
- uma doença do fígado, tal como um tumor benigno no fígado
- diabetes

- pedras na vesícula biliar
- enxaquecas ou cefaleias fortes
- uma doença rara do sistema imunitário que afeta muitos sistemas de órgãos (lúpus eritematoso sistémico, LES)
- convulsões (epilepsia)
- asma
- uma doença que afeta o tímpano e a audição (otosclerose)
- um nível elevado de gordura no sangue (triglicéridos)
- retenção de líquidos devido a problemas cardíacos ou renais

Pare de tomar DUAVIVE e consulte imediatamente o seu médico

Se sentir alguma das seguintes situações:

- alguma das condições mencionadas na secção “Não tome DUAVIVE”
- se desenvolver uma coloração amarela da pele e da parte branca dos olhos (icterícia). Estes podem ser sinais de doença do fígado
- se verificar um grande aumento da pressão arterial (os sintomas podem incluir dor de cabeça, cansaço, tonturas)
- dor de cabeça do tipo enxaqueca que ocorre pela primeira vez
- se ficar grávida
- se observar sinais de um coágulo do sangue, tais como inchaço doloroso e vermelhidão nas pernas, dor no peito repentina ou dificuldade em respirar. Para mais informação, ver “Coágulos de sangue numa veia (trombose)”

DUAVIVE e cancro

O crescimento excessivo da mucosa do útero (hiperplasia do endométrio) e cancro da mucosa do útero (cancro do endométrio)

Este medicamento contém estrogénios conjugados e o bazedoxifeno, e é utilizado para tratar mulheres que ainda tenham útero.

Quando tomar DUAVIVE, não tome estrogénios adicionais, uma vez que tal poderá aumentar o risco de hiperplasia do endométrio.

Caso tenha hemorragia vaginal inesperada, **deve contactar o seu médico o mais rapidamente possível.**

Cancro da mama

As evidências revelam que a toma de terapêutica hormonal de substituição (THS) apenas com estrogénio aumenta o risco de cancro da mama. O risco adicional depende da duração da utilização da THS. O risco adicional torna-se mais evidente após 3 anos de utilização. Após a interrupção da THS, o risco adicional diminuirá com o tempo; porém, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais se tiver utilizado THS durante um período superior a 5 anos.

O efeito de DUAVIVE sobre o risco de cancro da mama poderá estar no mesmo intervalo do que o verificado com THS com uma associação de estrogénio-progestagénio.

Examine regularmente as suas mamas. Consulte o seu médico assim que for possível, caso observe as seguintes alterações:

- covas na pele
- alterações no mamilo
- nódulos que possa ver ou sentir

Cancro do ovário

O cancro do ovário é raro – muito mais raro do que o cancro da mama. A utilização de THS apenas

com estrogénios foi associada a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário.

O risco de cancro do ovário varia com a idade. Por exemplo, em mulheres com idade entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos. Em mulheres que tomam THS durante 5 anos, haverá cerca de 3 casos por cada 2000 utilizadoras (ou seja, cerca de 1 caso adicional). Fale com o seu médico caso tenha alguma preocupação.

O efeito de DUAVIVE no risco de cancro do ovário é desconhecido.

DUAVIVE e o seu coração ou circulação

Coágulos sanguíneos numa veia (trombose)

DUAVIVE pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos.

A monoterapia apenas com estrogénio e com bazedoxifeno aumenta o risco de coágulos sanguíneos nas veias (também chamado trombose venosa profunda, ou TVP), principalmente durante o primeiro ano a tomar estes medicamentos.

Os coágulos sanguíneos podem ser graves e, se um se deslocar até aos pulmões, pode causar dor no peito, falta de ar, colapso ou até morte.

Uma vez que é mais provável que tenha um coágulo sanguíneo nas veias à medida que envelhece e se alguma das seguintes situações se aplicar a si, informe imediatamente o seu médico:

- se não conseguir andar durante muito tempo devido a uma grande cirurgia, lesão ou doença prolongada (ver também secção 3, se tiver de ser submetida a cirurgia)
- se tem excesso de peso grave ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)
- se teve um problema de coagulação que necessita de tratamento prolongado com um medicamento utilizado para prevenir coágulos sanguíneos
- se algum dos seus familiares mais próximos já teve um coágulo sanguíneo na perna, pulmão ou outro órgão
- se tem lúpus eritematoso sistémico (LES)
- se tem cancro.

Caso alguma destas situações se aplique a si, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Doença cardíaca (ataque cardíaco)

Não há evidências de que a THS vá prevenir um ataque cardíaco. Os dados de estudos controlados aleatorizados não demonstraram risco acrescido de doença coronária arterial em mulheres histerectomizadas sob terapêutica apenas com estrogénio.

AVC

O risco de ter um AVC é cerca de 1,5 vezes superior nas utilizadoras de THS do que nas não utilizadoras. O número de casos adicionais de AVC devido à utilização de THS aumenta com a idade.

Entre as mulheres na faixa dos 50 anos que não tomam THS, em média, seria de esperar que, 8 em cada 1000 teria um AVC num período de 5 anos. Para as mulheres na faixa dos 50 anos que tomam THS, haverá 11 casos em 1000 utilizadoras, num período de 5 anos (ou seja, 3 casos adicionais).

O efeito de DUAVIVE sobre o risco de AVC poderá estar no mesmo intervalo do que o verificado com THS com uma associação de estrogénio-progestagénio.

Outros fatores que podem aumentar o risco de AVC incluem:

- envelhecimento

- pressão arterial elevada
- fumar
- excesso de álcool
- ritmo cardíaco irregular

Caso vá ser submetida a uma cirurgia

Caso vá ser submetida a uma cirurgia, informe o cirurgião de que está a tomar DUAVIVE. Pode ter de parar de tomar DUAVIVE cerca de 4 a 6 semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de um coágulo sanguíneo (ver Coágulos sanguíneos numa veia). Pergunte ao seu médico quando pode voltar a tomar este medicamento.

Em caso de dúvida, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Outras condições

Caso tenha uma das seguintes condições, o seu médico deve monitorizá-la:

- problemas nos rins
- um nível elevado de gordura no sangue preexistente (triglicéridos)
- problemas no fígado
- asma
- convulsões (epilepsia)
- enxaqueca
- lúpus eritematoso sistémico (LES – uma doença rara do sistema imunitário que afeta muitos sistemas de órgãos)
- retenção de líquidos

A terapêutica com estrogénio não previne a perda de memória. Existem algumas evidências de que o risco de perda de memória é maior em mulheres que começam a fazer terapêutica com estrogénio após os 65 anos. Peça aconselhamento ao seu médico.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes de idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e DUAVIVE

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de DUAVIVE. Isto pode resultar em hemorragia irregular. Isto aplica-se aos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para a epilepsia (tais como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina)
- Medicamentos para a tuberculose (tais como rifampicina, rifabutina)
- Medicamentos para a infeção pelo VIH (tais como nevirapina, efavirenz, ritonavir e nelfinavir)
- Remédios à base de plantas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*)

DUAVIVE pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam:

- Um medicamento tomado para a epilepsia (lamotrigina), uma vez que poderá aumentar a frequência das convulsões

Gravidez e amamentação

Este medicamento é para ser utilizado apenas por mulheres pós-menopáusicas. Não tome este medicamento se estiver grávida ou se pensar que pode estar grávida. Não tome este medicamento se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

DUAVIVE tem efeito reduzido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Se sentir sonolência depois de tomar este medicamento, deve evitar conduzir veículos ou utilizar máquinas.

Têm sido notificados problemas de visão, como visão turva, associados à componente de bazedoxifeno deste medicamento. Se isso acontecer, deve evitar conduzir ou utilizar máquinas até que o seu médico lhe diga que é seguro fazê-lo.

DUAVIVE contém lactose, sacarose, maltitol líquido, glucose e sorbitol

Se o seu médico lhe tiver dito que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento contém 0,0088 mg de sorbitol em cada comprimido.

3. Como tomar DUAVIVE

O seu médico irá prescrever-lhe a dose mais baixa para tratar o seu sintoma durante o menor período de tempo possível. Fale com o seu médico caso considere que esta dose é demasiado forte ou demasiado fraca.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido uma vez por dia.
Engula o comprimido inteiro com um copo de água.

Pode tomar o comprimido a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos; contudo, é aconselhável tomar o comprimido à mesma hora todos os dias, uma vez que isso irá ajudá-la a lembrar-se de tomar o seu medicamento.

Deverá continuar a tomar este medicamento durante o período de tempo indicado pelo seu médico. Para que o medicamento faça efeito, deve ser tomado diariamente conforme prescrito.

Se tomar mais DUAVIVE do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar demasiados comprimidos, pode sentir náuseas (enjoos) ou vômitos. Pode ainda sentir sensibilidade mamária, tonturas, dor abdominal, sonolência/fadiga ou hemorragia vaginal por um curto período.

Caso se tenha esquecido de tomar DUAVIVE

Se se esqueceu de tomar um comprimido, tome-o logo que se lembrar. Contudo, se for próximo da altura de tomar o comprimido seguinte, não tome o comprimido de que se esqueceu e tome apenas o comprimido seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar DUAVIVE

Se decidir parar de tomar este medicamento antes de terminar o tratamento prescrito, deve falar primeiro com seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar DUAVIVE e consulte um médico imediatamente se tiver um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

Pouco frequentes: podem afetar 1 pessoa em cada 100

- se começar a ter dor de cabeça do tipo enxaqueca ou dor de cabeça forte

Raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 1000

- sinais de um coágulo sanguíneo, tais como inchaço doloroso e vermelhidão nas pernas, dor súbita no peito ou dificuldade em respirar
- sinais de um coágulo sanguíneo no olho (veia da retina), tais como perturbação visual unilateral, incluindo perda de visão, dor e inchaço do olho, principalmente se ocorrer subitamente.
- uma reação alérgica grave – os sintomas podem incluir pieira súbita e dor ou aperto no peito, inchaço das pálpebras, da face, dos lábios, da boca, da língua ou da garganta, dificuldade em respirar, colapso
- inchaço dos olhos, do nariz, dos lábios, da boca, da língua ou da garganta, dificuldade em respirar, tonturas fortes ou desmaios, erupção cutânea (sintomas de angioedema)
- sintomas de pancreatite, que podem incluir dor abdominal superior grave que se pode espalhar para as costas, acompanhada por inchaço abdominal, febre, náuseas e vômitos
- início abrupto de dor abdominal e passagem de sangue vermelho vivo nas fezes, com ou sem diarreia, devido ao bloqueio súbito de uma artéria que irriga os intestinos (colite isquêmica)
- um ataque cardíaco – os sintomas incluem, normalmente, dor, incluindo dor no peito que se espalha para o maxilar, o pescoço e a parte superior do braço. Pode sentir suores, falta de ar, fadiga, náuseas e desmaios, para além da dor

Muito raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 10000

- um grande aumento da pressão arterial (os sintomas podem incluir dor de cabeça, cansaço, tonturas)
- eritema multiforme: os sintomas podem incluir erupção cutânea com manchas rosa-avermelhadas nas palmas das mãos ou na planta dos pés, que podem formar bolhas. Pode ter úlceras na boca, nos olhos ou nos genitais, assim como febre

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- outras reações oculares (ver faíscas ou flashes de luz, campo visual mais estreito e inchaço do olho ou pálpebra).

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10

- Dor abdominal (dor de estômago)

Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10

- Espasmos musculares (incluindo câibras nas pernas)
- Obstipação
- Diarreia
- Náuseas
- Candidíase (infecção vaginal provocada por um fungo)
- Aumento dos níveis de triglicéridos (substâncias gordas no sangue)

Pouco frequentes: podem afetar 1 pessoa em cada 100

- Doença da vesícula biliar [por exemplo, pedras na vesícula biliar, inflamação da vesícula biliar (colecistite)]

Os efeitos indesejáveis que se seguem foram observados com utilização isolada de estrogénios conjugados e/ou bazedoxifeno (as substâncias ativas deste medicamento) e também podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10

- Afrontamentos
- Câibras musculares
- Inchaço visível da face, mãos, pernas, pés ou tornozelos (edema periférico)

Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10

- Dor no peito, sensibilidade mamária, mamas inchadas
- Corrimento mamilar
- Dor nas articulações
- Alopecia (perda de cabelo)
- Alterações do peso (aumento ou diminuição)
- Aumento das enzimas do fígado (identificado em testes de função hepática de rotina)
- Boca seca
- Sonolência
- Urticária
- Erupção cutânea
- Comichão

Pouco frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 100

- Inflamação vaginal
- Corrimento vaginal
- Erosão do colo do útero detetada por exame médico
- Coágulo sanguíneo nas veias da perna
- Coágulo sanguíneo nos pulmões
- Coágulo sanguíneo numa veia na parte de trás do olho (veia da retina), que pode causar perda de visão
- Náuseas (enjoo)
- Dor de cabeça
- Enxaqueca
- Tonturas
- Alterações do humor
- Nervosismo
- Depressão
- Perda de memória (demência)
- Alterações no interesse em sexo (aumento ou diminuição da libido)
- Descoloração da pele da face ou de outras partes do corpo
- Aumento do crescimento dos pelos
- Dificuldade em utilizar lentes de contacto

Raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 1000

- Dor pélvica
- Alterações do tecido mamário
- Vômitos
- Irritabilidade
- Efeito na forma como os níveis de açúcar no sangue (glicemia) são controlados, incluindo um aumento dos níveis de açúcar no sangue
- Agravamento de asma
- Agravamento de epilepsia (convulsões)
- Crescimento de meningioma benigno, um tumor não cancerígeno das membranas que envolvem o cérebro ou a espinal medula

Muito raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 10000

- Papos vermelhos dolorosos na pele
- Agravamento de coreia (uma doença neurológica existente caracterizada por movimentos espasmódicos involuntários do corpo)
- Aumento de hemangiomas hepáticos, um tumor benigno (não cancerígeno) do fígado
- Níveis de cálcio no sangue Baixos (hipocalcemia); frequentemente, não há sintomas que sugiram que o nível de cálcio no sangue está baixo, contudo quando a hipocalcemia é grave pode sentir-se cansada, com mal-estar geral, deprimida e desidratada. Estes sintomas podem ser acompanhados por dor nos ossos e dor abdominal. Podem desenvolver-se pedras nos rins, que podem causar dor forte na região do meio das costas (cólica renal).
- Agravamento de porfíria, uma doença do sangue rara e que é transmitida na família (doença hereditária).

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Palpitações (sentir os batimentos do seu coração)
- Olho seco, dor no olho, acuidade visual diminuída, insuficiência visual, blefarospasmo (pestanear involuntário e anormal ou espasmos nas pálpebras)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do Sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar DUAVIVE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

Após a abertura da bolsa do blister, utilizar no prazo de 60 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de DUAVIVE

As substâncias ativas são os estrogénios conjugados e o bazedoxifeno. Cada comprimido contém 0,45 mg de estrogénios conjugados e acetato de bazedoxifeno equivalente a 20 mg de bazedoxifeno.

Os outros componentes são: Lactose mono-hidratada, sacarose, monopalmitato de sacarose, polidextrose (E1200, contendo glucose e sorbitol) e maltitol líquido (ver secção 2), celulose monocristalina, celulose em pó, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, estearato de magnésio, ácido ascórbico, hipromelose (E464), povidona (E1201), poloxamer 188, fosfato de cálcio, dióxido de titânio (E171), macrogol (400), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol (E1520).

Qual o aspeto de DUAVIVE e conteúdo da embalagem

O comprimido de libertação modificada de DUAVIVE 0,45 mg/20 mg é um comprimido cor-de-rosa, oval, com “0.45/20” impresso numa face.

Os comprimidos de libertação modificada são apresentados em blisters de PVC/Aclar/PVC com 28 comprimidos. Cada blister está selado numa bolsa de alumínio com um absorvente de oxigénio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België / Belgique / Belgien
Luxembourg / Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvijā
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тен: +359 2 970 4333

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tel +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.