FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUAVIVE 20/0,45
DUAVIVE 20/0,625
Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada
(Bazedoxifeno, estrógenos conjugados)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DUAVIVE 20 mg/0,45 mg Comprimidos Recubiertos de liberación modificada
DUAVIVE 20 mg/0,625 mg Comprimidos Recubiertos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Estrógenos conjugados (EC) y bazedoxifeno

Composición

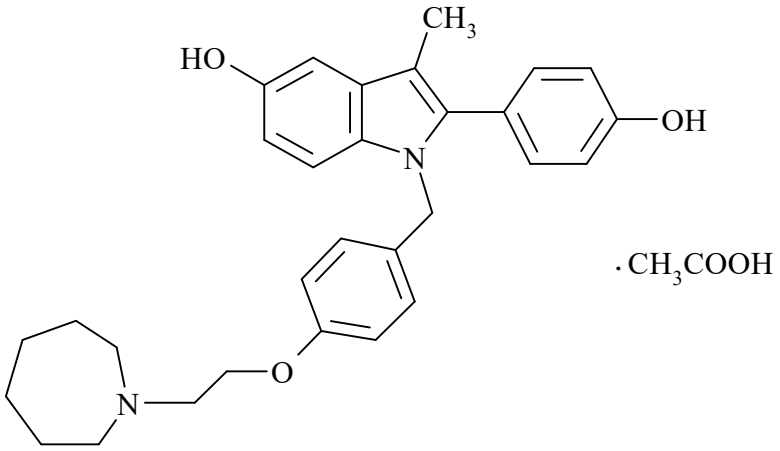
Principio activo: Cada comprimido contiene 0,45 mg de EC y acetato de bazedoxifeno equivalentes a 20 mg de bazedoxifeno o 0,625 mg de EC y acetato de bazedoxifeno equivalentes a 20 mg de bazedoxifeno.[1]

Nombre Químico

Los estrógenos conjugados son una mezcla de sulfato de estrona sódica y sulfato de equilina sódica, y también contienen, como componentes concomitantes, conjugados de sulfato sódico, 17α-dihidroequilina, 17α-estradiol y 17β-dihidroequilina.

Bazedoxifeno se suministra como la sal de acetato (acetato de bazedoxifeno) cuyo nombre químico es 1*H*-Indol-5-ol, 1-[[4-[2-(hexahidro-1*H*-azepina-1-il) etoxi]fenil]metil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-, monoacetato.[2]

Estructura[3]



Acetato de bazedoxifeno

Fórmula molecular

$C_{30}H_{34}N_2O_3 \bullet C_2H_4O_2$[3]

Acetato de bazedoxifeno

Peso molecular

530,65[3]

Acetato de bazedoxifeno

Características físicas

Los estrógenos conjugados, obtenidos exclusivamente de fuentes naturales, se presentan como las sales de sodio de sulfatos de estrógeno hidrosolubles mezcladas para representar la composición promedio del material derivado de la orina de yeguas preñadas.

El acetato de bazedoxifeno es un polvo de blanco a tostado.[4] La solubilidad acuosa de bazedoxifeno depende del pH. La solubilidad es más alta a un pH más bajo.[5] La solubilidad del acetato de bazedoxifeno en agua estéril sin amortiguar se determinó como 923 µgA/mL a un pH de 5,4.[5]

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Comprimidos ovalados, biconvexos, color rosa, grabados con la leyenda "0,45/20" en tinta negra de un lado.[1]

Comprimidos ovalados, biconvexos, marrones, grabados con la leyenda "0,625/20" en tinta negra de un lado.[1]

Comprimido para administración oral una vez al día.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

DUAVIVE se indica para:

- Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos, asociados con la menopausia[6,7]

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas con riesgo de fractura

DUAVIVE se indica en mujeres post-menopáusicas con útero (con 12 meses desde la última menstruación).

Cuando se prescribe únicamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la terapia sólo se debe considerar para mujeres con un riesgo significativo de osteoporosis y la medicación sin estrógenos debe ser considerada cuidadosamente.

Cuando se determina si administrar DUAVIVE u otros tratamientos, incluso estrógenos, para cada mujer post-menopáusica en particular se debe considerar los síntomas de la menopausia,

los efectos sobre el útero y los tejidos de las mamas, y los riesgos y beneficios cardiovasculares (consulte las secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Dosis y método de administración

DUAVIVE se debe administrar en las dosis efectivas mínimas y durante un tiempo coherente con los objetivos del tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer en particular. Las mujeres se deben volver a evaluar periódicamente cuando sea clínicamente apropiado (consulte la sección 4.4). La seguridad y la eficacia de DUAVIVE se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta dos años de duración (consulte las secciones 4.4 y 5.1). DUAVIVE no se ha estudiado en mujeres después de los 75 años de edad.

Posología

Las mujeres que toman DUAVIVE no deben tomar progestinas, estrógenos adicionales ni moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE).[15]

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno en mujeres post-menopáusicas

La dosis recomendada de DUAVIVE es bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,45 mg o bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,625 mg, tomada como un comprimido oral único, una vez al día.

Tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica[11,12,13]

La dosis recomendada de DUAVIVE es bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,45 mg o bazedoxifeno 20 mg/estrógenos conjugados 0,625 mg, tomada como un comprimido oral único, una vez al día.

DUAVIVE se puede tomar a cualquier hora del día, sin importar las comidas (consulte la sección 5.2).[16] Los comprimidos deben ser ingeridos enteros.

Si se está administrando DUAVIVE para tratar la osteoporosis, se deben añadir suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si la ingesta diaria no es adecuada.[17,18,19,20]

Poblaciones especiales

Deterioro renal
No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados en pacientes con deterioro renal. No se recomienda su administración en esta población (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Deterioro hepático
No se ha evaluado la seguridad ni eficacia de la combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados en pacientes con deterioro hepático. No se recomienda su administración en esta población (consulte las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población de ancianas
La combinación de bazedoxifeno/estrógenos conjugados no ha sido estudiada en mujeres sobre los 75 años de edad. El uso en mujeres sobre los 75 años de edad no está recomendado. (Consulte las secciones 5.1 y 5.2).[21]

Población pediátrica
DUAVIVE no se indica para su administración en poblaciones pediátricas (consulte la sección 5.1).

Método de administración

Dosis oral, con o sin alimentos.

Comprimido olvidado**:** Si la paciente olvida un comprimido, debe tomarla apenas lo recuerde para poder continuar el tratamiento como antes a menos que ya casi sea la hora de la siguiente dosis. Si la paciente olvida más de un comprimido, solamente debe tomar la más reciente; la paciente no debe tomar el doble de la dosis habitual para compensar los comprimidos que olvidó.

4.3. Contraindicaciones

- Antecedentes activos o pasados de tromboembolia venosa[22]
- Antecedentes activos o pasados de tromboembolia arterial[22]
- Hipersensibilidad a estrógenos, bazedoxifeno o cualquier ingrediente[22]
- Sangrado uterino anormal sin diagnosticar[22]
- Antecedentes conocidos, sospechados o pasados de cáncer de mama[22]
- Neoplasia conocida o sospechada dependiente del estrógeno[22]
- Disfunción o enfermedad hepática conocida[22]
- Carencia de proteína C, proteína S o antitrombina conocida u otros trastornos trombofílicos conocidos[23, 24, 25, 26]
- Embarazo, mujeres que puedan quedar embarazadas y madres que se encuentran en periodo de lactancia[22]
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Porfiria

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración en 3168 mujeres posmenopáusicas tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 1585) y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 1583) [rango de edad de 40 a 75 años, media = 55[27]], se han informado casos de tromboembolia venosa (VTE) (consulte la sección 4.8). Las tasas de incidencia de VTE fueron de 0,15 por 1000 mujeres-año (intervalo de confianza [IC] del 95% de 0,00; 1,02) en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno, y de 0,59 por 1000 mujeres-año (IC del 95% de 0,00; 2,89) en mujeres que recibieron placebo, con un riesgo relativo de 0,43 (0,09; 2,07).[28] Las mujeres con antecedentes activos o pasados de VTE no deben tomar DUAVIVE (consulte la sección 4.3). Si se produce o se sospecha un evento de VTE, se debe interrumpir el tratamiento con DUAVIVE de inmediato.

Se sabe que los MSRE (incluido el bazedoxifeno, el componente MSRE de DUAVIVE) y los estrógenos de manera individual aumentan el riesgo de VTE.[29, 30]

En el ensayo del tratamiento para la osteoporosis con bazedoxifeno en 7492 mujeres (rango de

edad de 50 a 85, media = 66 años)[31], las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg tuvieron un aumento en el riesgo de VTE (flebotrombosis profunda [DVT], embolia pulmonar [PE] y flebotrombosis retiniana).[32] La tasa más alta de VTE por 1000 mujeres-año en el seguimiento se observó durante el primer año: 4,64 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y 1,73 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 2,69). La tasa por 1000 mujeres-año a los 3 años fue de 2,86 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y de 1,76 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 1,63).[32] La tasa por 1000 mujeres-año a los 5 años fue de 2,34 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y de 1,56 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 1,50).[32] Después de 7 años, la tasa por 1000 mujeres-año fue de 2,06 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y de 1,36 en el grupo con placebo (riesgo relativo de 1,51).[33]

En el subestudio de estrógeno solo de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI), los riesgos de VTE y embolia pulmonar (PE) aumentaron para las mujeres que recibían EC 0,625 mg a diario solo en comparación con placebo (30 frente a 22 por 10.000 mujeres-año), aunque solamente el aumento en el riesgo de DVT alcanzó una importancia estadística (23 frente a 15 por 10.000 mujeres-año). El aumento en el riesgo de VTE se demostró durante los primeros 2 años.[34]

Si es factible, se debería interrumpir el tratamiento con DUAVIVE al menos de 4 a 6 semanas antes de la cirugía del tipo asociado con un aumento en el riesgo de tromboembolia o durante los periodos de inmovilización prolongada. Debido a que la inmovilización aumenta el riesgo de eventos de tromboembolia venosa sin importar el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con DUAVIVE antes de la inmovilización prolongada (p. ej., recuperación posquirúrgica, reposo en cama prolongado) y durante esta, y solamente se debería reanudar el tratamiento con DUAVIVE después de que la paciente recupere la movilidad completa. Además, se debe aconsejar a las mujeres que toman DUAVIVE que se muevan de manera periódica durante los viajes que impliquen una inmovilización prolongada.[35, 36]

Accidente cerebrovascular

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.[37]

Se ha asociado a los estrógenos solos con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular. En el subestudio de estrógenos solos de WHI, se informó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular con importancia estadística en mujeres de 50 a 79 años que recibían EC 0,625 mg a diario solos en comparación con mujeres en el mismo grupo etario que recibían placebo (45 frente a 33 por 10.000 mujeres-año). Se demostró el aumento en el riesgo en el año 1 y persistió.[38] Los análisis de subgrupo de mujeres de 50 a 59 años no indican aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular para las mujeres que reciben EC 0,625 mg solos frente a aquellas que reciben placebo (18 frente a 21 por 10.000 mujeres-año).[39]

En los ensayos clínicos de bazedoxifeno 20 mg, no se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres posmenopáusicas.[40]

Si se produce o se sospecha un accidente cerebrovascular, se debe interrumpir el tratamiento con DUAVIVE de inmediato (consulte la sección 4.3).

Cáncer endometrial

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento en el riesgo de cáncer endometrial en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. La hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) se produjo a una tasa de menos del 1% en dos ensayos clínicos de EC/bazedoxifeno.[41]

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando los estrógenos se administran solos durante periodos prolongados. El uso de tratamiento con estrógenos sin oposición en mujeres con útero aumenta el riesgo de cáncer endometrial. El riesgo informado de cáncer

endometrial entre consumidoras de estrógeno sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en las no consumidoras, y parece dependiente de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. Las mujeres que toman DUAVIVE no deberían tomar estrógenos adicionales, ya que esto puede aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial. [42, 43, 44, 45.]

En los ensayos de monoterapia con bazedoxifeno, no existió evidencia alguna sobre un amento de cáncer endometrial, ni evidencia de proliferación endometrial.[46]

Se puede presentar metrorragia y oligometrorragia durante el tratamiento. Si aparecen metrorragia u oligometrorragia después de algún periodo de tratamiento, o si continúan después de la interrupción del tratamiento, se debe investigar el motivo. La investigación puede incluir una biopsia endometrial para descartar la neoplasia maligna endometrial.

Cáncer de mama

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.[47] En 3168 mujeres (edad media = 55 años) tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 1585) y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 1583), se registraron 4 casos de cáncer de mama (todos en el grupo de tratamiento con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg) durante el seguimiento de 3209 mujeres-año (0,51 por 1000 mujeres-año [IC del 95% de 0,00 a 1,61]). Entre las 1241 mujeres tratadas con placebo, se registraron 2 casos de cáncer de mama en el seguimiento de 1326 mujeres-año (1,40 por 1000 mujeres-año [IC del 95% de 0,00 a 4,17]).[48]

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre el cáncer de mama en consumidoras de estrógenos solos es el subestudio de WHI de EC 0,625 mg a diario solos. En el subestudio de WHI de estrógenos solos[49], después de un seguimiento promedio de 7,1 años, no se asoció a EC 0,625 mg a diario solos con un aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo (riesgo relativo [RR] de 0,80).[49] El análisis de los resultados de salud después de la intervención con EC a lo largo de un promedio de 10,7 años de seguimiento[50] demostró que el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con histerectomía aleatorizadas para recibir EC en comparación con placebo fue similar durante la fase de intervención y la fase posterior a la intervención. Se observó una incidencia más baja de cáncer de mama acumulado con importancia estadística del 0,27% (tasa de riesgo instantáneo [HR], 0,77; IC del 95%, de 0,62 a 0,95) en el grupo con EC (N = 151) en comparación con el 0,35% en el grupo con placebo.

Algunos ensayos observacionales[51, 52] han informado un aumento en el riesgo de cáncer de mama por el tratamiento con estrógenos después de varios años de consumo. El riesgo aumentó con la duración del consumo y pareció regresar al valor inicial aproximadamente 5 años después de la interrupción del tratamiento.

En el ensayo de tratamiento para la osteoporosis con monoterapia con bazedoxifeno en 7492 mujeres posmenopáusicas (edad media = 66 años), a los 3 años, la incidencia de eventos adversos relacionados con las mamas en el grupo con bazedoxifeno fue similar al placebo.[53] Después de 3 años de tratamiento, se registraron 5 casos de cáncer de mama en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,09 por 1000 mujeres-año), 7 casos en el grupo con raloxifeno 60 mg (1,55 por 1000 mujeres-año) y 8 casos en el grupo con placebo (1,74 por 1000 mujeres-año).[54] Después de 5 años de tratamiento, se registraron 9 casos de cáncer de mama en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,40 por 1000 mujeres-año) y 10 casos en el grupo con placebo (1,56 por 1000 mujeres-año).[55] Después de 7 años de tratamiento, se produjeron 13 casos de cáncer de mama en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,78 por 1000 mujeres-año) y 11 casos en el grupo con placebo (1,50 por 1000 mujeres-año).[56]

Todas las mujeres deberían recibir exámenes de mama anuales realizados por un proveedor de cuidado de la salud y se deberían realizar el autoexamen de mama mensual. Además, se deberían programar mamografías con base en la edad de la paciente, los factores de riesgo y

los resultados de las mamografías anteriores.

Cáncer de ovarios

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento en el riesgo de cáncer de ovarios en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.[57]

En algunos ensayos epidemiológicos[58], se ha asociado al consumo de estrógenos solos a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) con un aumento en el riesgo de cáncer de ovarios. Otros ensayos epidemiológicos no han hallado estas asociaciones.[59, 60]

Después de 7 años de exposición en el ensayo clínico que evaluó bazedoxifeno para el tratamiento de la osteoporosis, se produjeron 5 casos de cáncer de ovarios informados en mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg y ningún caso en el grupo con placebo.[61]

Enfermedad de la vesícula biliar

Se han informado casos de colecistitis (<1%) en ensayos clínicos de EC/bazedoxifeno.[62]

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía en mujeres posmenopáusicas que recibían estrógenos solos.[63]

En ensayos clínicos, bazedoxifeno no demostró evidencia alguna de un aumento en el riesgo de eventos asociados con la vesícula biliar en mujeres posmenopáusicas.[64]

Hipertrigliceridemia

No se han estudiado EC/bazedoxifeno en mujeres con niveles de triglicéridos iniciales >300 mg/dL (>3,4 mmol/L). En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se asoció EC/bazedoxifeno con un aumento respecto del valor inicial en la concentración de triglicéridos en suero de aproximadamente el 16% en el mes 12 y el 20% en el mes 24.[65]

En mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, el tratamiento con estrógenos solos puede estar asociado con elevaciones adicionales de triglicéridos en plasma que ocasionan pancreatitis y otras complicaciones.[66] Considere la interrupción de DUAVIVE si se produce pancreatitis.

Bazedoxifeno puede aumentar los niveles de triglicéridos en suero[67, 68] ; por lo tanto, se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia conocida. No se ha estudiado bazedoxifeno en mujeres con niveles de triglicéridos de >300 mg/dL (>3,4 mmol/L).[69]

Función hepática deteriorada y antecedentes de ictericia colestásica

No se han estudiado EC/bazedoxifeno en mujeres con función hepática deteriorada o antecedentes de ictericia colestásica.[70, 71, 72, 73, 74]

En promedio, las mujeres con deterioro hepático tratadas con bazedoxifeno mostraron un aumento de 4,3 veces en el área bajo la curva (ABC) en comparación con los controles.[75]

Los estrógenos pueden tener una mala metabolización en mujeres con función hepática deteriorada.[76]

Para mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con consumo de estrógenos en el pasado o con el embarazo[77], se debe tener precaución; y, en caso de recurrencia, se debe interrumpir el tratamiento con DUAVIVE.

Retención de líquidos

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no hubo evidencia de retención de líquidos en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. No obstante, los estrógenos solos pueden ocasionar retención de líquidos y, por lo tanto, se debe monitorear con cuidado a mujeres con afecciones como disfunción cardíaca o renal cuando se prescribe DUAVIVE. Se debe monitorear de cerca a las pacientes con insuficiencia renal ya que se prevé un aumento en el nivel de los componentes de estrógenos circulantes de DUAVIVE.[78]

Exacerbación de otras afecciones

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no existió evidencia alguna de una exacerbación de asma[79], epilepsia[79], migraña con o sin aura[80], y lupus eritematoso sistémico[79] en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. Los estrógenos solos pueden ocasionar una exacerbación de estas afecciones.[81, 82, 83, 84, 85]

Los estrógenos provocan un aumento de la globulina de unión a la toroides (TBG), lo que produce un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medido por el yodo unido a la proteína (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoanálisis) o los niveles de T3 (por radioinmunoensayo). La captación de resina de la T3 disminuye, reflejando la TBG elevada.

Las concentraciones de T4 libre y T3 libre permanecen inalteradas. Pueden aumentar otras proteínas de unión en el suero, es decir, la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que produce un aumento de los corticosteroides y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas activas libres o biológicas permanecen sin cambios. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (sustrato de angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

En los ensayos clínicos con DUAVIVE, llevados a cabo en mujeres post-menopáusicas de 40 a 75 años, no se han informado casos de demencia.

En los ensayos clínicos con bazedoxifeno, llevados a cabo en mujeres post-menopáusicas de 55 a 85 años, no se han informado casos de demencia.

El tratamiento con estrógenos no mejora la función cognitiva. Existe evidencia que demuestra un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan a recibir tratamientos continuos de estrógenos solos después de los 65 años.

Mujeres premenopáusicas

No se ha establecido la seguridad de DUAVIVE en mujeres premenopáusicas y no se recomienda su administración.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

A continuación, se detallan los resultados de un estudio clínico sobre interacción medicamentosa realizado con DUAVIVE, así como resultados de ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes de DUAVIVE:

Citocromo P450

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) metaboliza de manera parcial los estrógenos.[86, 87, 88] No obstante, en un estudio clínico de interacción medicamentosa, la administración repetida de 200 mg de itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, tuvo un efecto mínimo sobre la farmacocinética de los estrógenos conjugados (según lo medido mediante la estrona y la equilina) y bazedoxifeno cuando se los administró con una dosis única de EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg.[238]

Bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP). Bazedoxifeno no induce ni inhibe las actividades de las isoenzimas de CYP importantes. Los datos *in vitro* indican que no es probable que bazedoxifeno interaccione con medicamentos administrados en forma simultánea a través del metabolismo mediado por CYP.[89]

Uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT)

Bazedoxifeno se somete al metabolismo mediante enzimas UGT en el tracto intestinal y en el hígado (consulte la sección 5.2). Se puede aumentar el metabolismo de bazedoxifeno mediante el consumo concomitante de sustancias que se conoce que inducen las UGT, como rifampicina,

fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, lo que posiblemente ocasione una disminución en las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno.[90, 91, 92, 93] Se puede asociar una reducción en la exposición a bazedoxifeno con un aumento en el riesgo de hiperplasia endometrial. Si aparecen metrorragia u oligometrorragia después de algún periodo de tratamiento, o si continúan después de la interrupción del tratamiento, se debe investigar el motivo, lo que puede incluir una biopsia endometrial para descartar la neoplasia maligna endometrial (consulte la sección 4.4).

Ibuprofeno

La farmacocinética de bazedoxifeno y de ibuprofeno no se ve alterada de manera significativa cuando se administran los medicamentos en forma simultánea.[94]

Atorvastatina

La administración concomitante de bazedoxifeno (40 mg una vez al día) y atorvastatina (20 mg, dosis única) en mujeres posmenopáusicas sanas no afectó la farmacocinética de bazedoxifeno, atorvastatina o sus metabolitos activos.[95]

Azitromicina

La farmacocinética de bazedoxifeno no se vio alterada de manera significativa cuando se administró en forma simultánea con azitromicina.[96]

Hidróxido de aluminio y magnesio

No existió una interacción farmacocinética con importancia clínica de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio con bazedoxifeno.[97]

Medicamentos altamente unidos a las proteínas plasmáticas

Bazedoxifeno se encuentra altamente unido a las proteínas plasmáticas. Los ensayos *in vitro* demostraron que la unión a proteínas de warfarina, diazepam o digoxina no se vio alterada por bazedoxifeno. De manera similar, la unión a proteínas de bazedoxifeno no se vio alterada por estos medicamentos. Por consiguiente, las interacciones medicamentosas debido a alteraciones de la unión a proteínas entre bazedoxifeno y warfarina, diazepam o digoxina no son probables.[98]

Interacciones de pruebas de laboratorio/medicamentos

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se observaron los siguientes resultados de laboratorio en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.[99]

- Aumento del colesterol HDL en plasma, disminución del colesterol total y de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos. Disminución en Lp (a), y aumento en Apo A1 y disminución en Apo B
- Disminución en la actividad de la antitrombina III y fibrinógenos
- Pequeños aumentos respecto del valor inicial en la actividad de los plasminógenos
- Sin efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina, el tiempo de protrombina ni en las concentraciones séricas de dímero D
- Sin cambios importantes en la glucosa en ayunas, la insulina en ayunas, ni los niveles de proteína C reactiva

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

DUAVIVE no se debe administrar a mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas (consulte la sección 4.3). No existen datos sobre el consumo de DUAVIVE, en

mujeres embarazadas. Si se presenta el embarazo durante la administración de DUAVIVE, se deberá suspender de inmediato el tratamiento.

No se realizaron estudios en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción con EC/bazedoxifeno.

Los estudios con bazedoxifeno en ratas han demostrado efectos adversos sobre la fertilidad (consulte sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta la fecha, en relación con la exposición fetal inadvertida a estrógenos, no han indicado efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

En estudios realizados con conejos a los que se les administró bazedoxifeno, se registraron abortos y un aumento en la incidencia de anomalías cardiacas (defecto del tabique interventricular) y del sistema esquelético (retrasos en la osificación, huesos mal formados o mal alineados, principalmente de la columna y del cráneo) en los fetos con posologías tóxicas maternas de ≥0,5 mg/kg/día (0,4 veces la dosis humana con base en el área de la superficie del cuerpo).[100, 101] La administración de bazedoxifeno a ratas con posologías tóxicas maternas de ≥1 mg/kg/día (≥0,4 veces la dosis humana con base en el área de la superficie del cuerpo) ocasionó cantidades reducidas de fetos vivos y/o disminuciones en los pesos corporales de los fetos. No se observaron anomalías en el desarrollo de los fetos.[102, 103]

Las mujeres en periodo de lactancia no deben consumir DUAVIVE (consulte la sección 4.3). Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que reciben EC. Se ha demostrado que la administración de estrógeno a madres en periodo de lactancia disminuye la cantidad y la calidad de la leche.[104]

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado ensayos.

4.8. Reacciones adversas

Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento de Estrógenos Conjugados/Bazedoxifeno[239]

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Muy Común ≥1/10**	**Común ≥1/100 a <1/10**	**Poco Común ≥1/1000 a <1/100**	**Raras ≥1/10.000 a <1/1000**
Infecciones e infestaciones		Infección micótica vulvovaginal[105]		
Trastornos vasculares				Eventos de tromboembolia venosa (incluida la flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia pulmonar y flebotrombosis retiniana)[105]
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal[105]			

Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento de Estrógenos Conjugados/Bazedoxifeno[239]

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis[105]	
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos		Espasmos musculares[105]		
Investigaciones		Aumento de los triglicéridos en sangre; aumento de la alanina aminotransferasa [105]; aumento del aspartato aminotransferasa [105]		

Experiencia de los estudios clínicos

Exposición de los pacientes

Se evaluó la seguridad de EC/bazedoxifeno en 4868 mujeres posmenopáusicas que participaron de ensayos de dosis múltiples. Entre estas mujeres, se trató a 1585 con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, a 1583 con EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (total de 3168 mujeres) y 1241 recibieron placebo. Se evaluó la exposición a largo plazo a EC/bazedoxifeno a lo largo de 2 años. Se expuso a 3322 mujeres a EC/bazedoxifeno durante al menos un año, y se expuso a 1999 mujeres durante 2 años.[106]

Eventos adversos informados como motivos para la interrupción del tratamiento

En ensayos clínicos aleatorizados, el 8,4% de las 3168 mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 10,2% de las 1241 mujeres que recibieron placebo.[107] El evento adverso más común que ocasionó la interrupción como el motivo primario en los cinco ensayos de hasta 2 años fueron bochornos en el 1,6% de las mujeres que recibieron placebo y en el 0,5% de las mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.[108]

Reacciones adversas informadas con monoterapia con estrógenos conjugados y/o bazedoxifeno[109]

Aunque no se considera que las siguientes sean reacciones adversas de DUAVIVE, son reacciones adversas que se han observado con la monoterapia con EC (Tabla 2) y/o bazedoxifeno (Tabla 3) y que posiblemente puedan ocurrir con DUAVIVE:

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento de Monoterapia con Estrógenos Conjugados[239]

Clasificación por Órganos y Sistemas	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raras <1/10.000
Infecciones e infestaciones		Vaginitis		
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)			Potenciación del crecimiento de meningioma benigno; mastopatía fibroquística	Agrandamiento de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad	Angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoides; urticaria	
Trastornos metabólicos y alimentarios			Intolerancia a la glucosa	Exacerbación de la porfiria; hipocalcemia (en pacientes con una enfermedad que puede ocasionar una predisposición a la hipocalcemia severa)
Trastornos psiquiátricos		Demencia; depresión; alteración del estado de ánimo; cambios en la libido	Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña; dolor de cabeza; mareos; nerviosismo	Exacerbación de la epilepsia	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares		Intolerancia a los lentes de contacto		
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Exacerbación del asma	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Pancreatitis; colitis isquémica; vómitos	
Trastornos de la piel y tejidos	Alopecia	Hirsutismo; erupción;		Eritema multiforme;

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento de Monoterapia con Estrógenos Conjugados[239]

Clasificación por Órganos y Sistemas	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raras <1/10.000
subcutáneos		prurito; cloasma		eritema nodoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; calambres en las piernas			
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Mastalgia, hiperestesia, aumento del volumen de las mamas, secreción mamaria; leucorrea	Cambio en el ectropión y en la secreción del cuello uterino	Dolor pélvico	
Investigaciones	Cambios en el peso (aumento o disminución)			Aumento de la presión arterial

Tabla 3: Reacciones Adversas al Medicamento de Monoterapia con Bazedoxifeno[239]

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad		
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia		
Trastornos oculares			Flebotrombosis retiniana	
Trastornos vasculares	Bochornos		Flebotrombosis profunda; Tromboflebitis superficial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Sequedad bucal		
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Urticaria, erupción**, prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares*			
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Edema periférico			
Investigaciones		Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa		

*Incluye calambres en las piernas.
**La erupción incluye: erupción maculopapular, erupción con petequia, erupción prurítica, erupción purpúrea, erupción pustular, erupción, erupción vesiculobullosa.

Experiencia postcomercialización[239]

En pacientes que recibieron monoterapia con bazedoxifeno, han existido informes postcomercialización de eventos oculares que no fueron la flebotrombosis retiniana. Estos informes incluyen reducción de la agudeza visual, visión borrosa, fotopsia, defecto del campo visual, deterioro visual, ojos secos, edema en el párpado, blefaroespasmo, dolor de ojos e hinchazón de ojos. Se desconoce la naturaleza subyacente de estos eventos. Si se presentan síntomas oculares, se debe recomendar a las pacientes que busquen atención médica.

4.9. Sobredosis

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debería ser sintomático.

Los síntomas de la sobredosis de productos que contienen estrógenos en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia en las mamas, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; puede ocurrir un sangrado por interrupción.[110]

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Complejo estrogénico selectivo tisular (TSEC) que empareja el MSRE, bazedoxifeno, con EC.[111]

Código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos (ATC): G03CC07

DUAVIVE empareja los EC con el MSRE, bazedoxifeno. Los EC y bazedoxifeno funcionan mediante la unión a los dos receptores estrogénicos (α y β) y mediante su activación. Los estrógenos conjugados están compuestos de varios estrógenos que demuestran una actividad agonista de los receptores estrogénicos selectivos tisulares. Bazedoxifeno demuestra actividad agonista y antagonista del receptor estrogénico selectivo tisular. El emparejamiento de un MSRE con uno o más estrógenos (EC/bazedoxifeno) se describe como un TSEC. Para cualquier criterio de valoración medido (p. ej., inestabilidad vasomotora, densidad mineral ósea), el resultado observado es la combinación de los efectos de los componentes, que son diferentes de EC y bazedoxifeno cuando se administran solos.[112, 113, 114] El efecto neto del TSEC, EC/bazedoxifeno, es específico para cada tejido objetivo (es decir, actividad selectiva tisular).

Se realizaron cinco ensayos de fase 3, denominados ensayos de Estrógenos Selectivos, Menopausia y de Respuesta al Tratamiento (SMART) en mujeres posmenopáusicas generalmente sanas sin histerectomía para evaluar la seguridad y la eficacia de EC/bazedoxifeno para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos y la atrofia vulvar y vaginal asociados con la menopausia y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Los datos de eficacia de 4 de estos estudios respaldan las indicaciones terapéuticas (consulte la sección 4.1).

SMART 1 fue un ensayo de 24 meses, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y principio activo que evaluó la seguridad y la eficacia de 6 combinaciones de EC/bazedoxifeno (dosis de EC de 0,45 mg o 0,625 mg en combinación con dosis de bazedoxifeno de 10 mg, 20 mg o 40 mg) en comparación con raloxifeno 60 mg y placebo. Se inscribió a un total de 3397 mujeres (edad media = 56 años) (mujeres que recibían EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg [n = 433] y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg [n = 414]). Las mujeres tomaron calcio y vitamina D (Caltrate 600 + D™) a diario. El criterio primario de valoración fue la incidencia de hiperplasia endometrial; un criterio secundario de valoración clave fue demostrar la eficacia en la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Se evaluó la prevención de la osteoporosis en dos subestudios: el Subestudio de Prevención de la Osteoporosis I en mujeres con >5 años a partir del último periodo de menstruación (n = 1454; mujeres que recibían EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg [n = 182] y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg [n = 173]), y el Subestudio de Prevención de la Osteoporosis II y Metabólico en mujeres entre 1 y 5 años después de la menopausia, con al menos un factor de riesgo adicional para la osteoporosis (n = 861; mujeres que recibían EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg [n = 111] y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg [n = 105]). El ensayo SMART 1 también evaluó la seguridad y eficacia de DUAVIVE para el tratamiento de síntomas vasomotores (SVM) y síntomas de atrofia vulvar y vaginal (VVA).[115]

SMART 2 fue un ensayo de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg para el tratamiento de SVM moderados a severos. Se inscribió a un total de 318 mujeres (edad media = 53 años) que buscaban tratamiento para los bochornos y que tenían 7 bochornos moderados a severos por día, o 50 o más por semana en el periodo inicial. Se asignó de manera aleatoria a las mujeres a 1 de 3 grupos de tratamiento, donde recibían EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 127), EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 128) o placebo (n = 63).[116]

SMART 3 fue un ensayo de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y por principio activo para evaluar la seguridad y la eficacia de EC/bazedoxifeno sobre el índice de maduración vaginal, el pH vaginal y los síntomas de VVA moderados a severos. Se inscribió a un total de 652 mujeres (edad media = 56 años) con al menos un síntoma de VVA moderado a severo que les resultaba molesto (sequedad vaginal, irritación/picazón o dispareunia [dolor durante las relaciones sexuales]), y frotis citológicos que demostraban ≤5% de células superficiales y pH vaginal de >5. Se asignó de manera aleatoria a las mujeres a 1 de los 4 grupos de tratamiento, donde recibían EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 219), EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 218), bazedoxifeno 20 mg (n = 110) o placebo (n = 105).[117]

SMART 5 fue un ensayo de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y por principio activo para evaluar la seguridad y la eficacia de EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg sobre la hiperplasia endometrial y la prevención de la osteoporosis. Se evaluó la eficacia de EC/bazedoxifeno para la prevención de la osteoporosis en un subestudio de osteoporosis en mujeres con <5 años posteriores a la menopausia (n = 590). SMART 5 también evaluó el efecto de EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg sobre la densidad mamaria en un subconjunto de mujeres. Se asignó de manera aleatoria a un total de 1843 mujeres (edad media = 54 años) a 1 de los 5 grupos de tratamiento, donde recibían EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 445), EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 474), bazedoxifeno 20 mg (n = 230), EC 0,45 mg/acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg (n = 220) o placebo (n = 474). Las mujeres también tomaron calcio, 600 mg y vitamina D, 400 UI diarias.[118]

Tratamiento de síntomas vasomotores de moderados a severos asociados con la menopausia o tratamiento de síntomas de falta de estrógeno asociados con la menopausia[119, 120]

Se estableció la seguridad y la eficacia de EC/bazedoxifeno como un tratamiento para los SVM moderados a severos asociados con la menopausia en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (SMART 2 y SMART 1).[120, 121]

En el ensayo SMART 2, EC/bazedoxifeno redujeron de manera significativa la cantidad y la severidad de bochornos, según lo medido por el puntaje diario de severidad, en comparación con el placebo en las Semanas 4 y 12. En el ensayo SMART 1, EC/bazedoxifeno también redujeron de manera significativa la cantidad y la severidad de bochornos en comparación con el placebo en el inicio en la Semana 4; este efecto se demostró durante 2 años con tratamiento continuo.

El cambio respecto del valor inicial en la cantidad y la severidad de bochornos observado en SMART 1 y SMART 2 se muestra en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4: Cambio Medio Ajustado respecto del Valor Inicial en la Cantidad de Sofocos Moderados a Severos/Día (SMART 1 y SMART 2)[122, 123]							
		SMART 1*			**SMART 2†**		
Grupo de Tratamiento	**Semana**	**N**	**Cambio Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**	**N**	**Cambio Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**
EC 0,45 mg/BZA 20 mg							
	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
EC 0,625 mg/BZA 20 mg							
	4	32	-5,49 ± 1,01	0,011	125	-6,60 ± 0,41	<0,001
	12	32	-8,47 ± 1,04	<0,001	125	-8,05 ± 0,35	<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	--

EE = Error estándar

* = Población Evaluable respecto de la Eficacia 1, Imputación de la Última Observación Realizada

† = Población con Intención de Tratar Modificada, Imputación de la Última Observación Realizada

Tabla 5: Cambio Medio Ajustado (EE) respecto del Valor Inicial en el Promedio de Severidad Diaria de Bochornos (SMART 1 y SMART 2)[124, 125]							
		SMART 1*			SMART 2†		
Grupo de Tratamiento	**Semana**	**N**	**Cambio Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**	**N**	**Cambio Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**
EC 0,45 mg/BZA 20 mg							
	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
EC 0,625 mg/BZA 20 mg							
	4	32	-0,38 ± 0,13	0,411	125	-0,64 ± 0,06	<0,001
	12	32	-1,12 ± 0,15	<0,001	125	-1,21 ± 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	--

EE = Error estándar
* = Población Evaluable respecto de la Eficacia 1, Imputación de la Última Observación Realizada
† = Población con Intención de Tratar Modificada, Imputación de la Última Observación Realizada

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica[10, 126] o tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica[11, 12, 13]

La seguridad y la eficacia de EC/bazedoxifeno para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se demostraron en SMART 1 y SMART 5.

En el ensayo SMART 1, se evaluó la eficacia de EC/bazedoxifeno para la prevención de la osteoporosis en dos subestudios. Se evaluó la prevención de la pérdida ósea en SMART 1 y SMART 5 mediante la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar anteroposterior (de L_2 a L_4) y la cadera completa. Se analizaron los cambios respecto del valor inicial en los marcadores de recambio óseo (BTM), la osteocalcina y el telopéptido C en suero en los meses 6, 12, 18 y 24 para SMART 1 y en los meses 3, 6 y 12 para SMART 5.[127]

En SMART 1, EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg demostraron aumentos importantes respecto del valor inicial en la DMO de la columna lumbar y en la DMO de la cadera completa en los meses 6, 12, 18 y 24 en comparación con una disminución importante en el placebo (p <0,001) (consulte las Tablas 6 y 7). En SMART 5, EC/bazedoxifeno demostraron aumentos importantes respecto del valor inicial en la DMO de la columna lumbar y de la cadera completa en los meses 6 y 12 en comparación con el placebo (p <0,02).[128]

En SMART 1, EC/bazedoxifeno disminuyó de manera significativa (p <0,001) los BTM, la osteocalcina y el telopéptido C en suero en comparación con el grupo de placebo a los 6, 12, 18 y 24 meses.[129] Para ambas dosis de EC/bazedoxifeno, en SMART 5 existió una disminución mucho más grande en la osteocalcina, el telopéptido C y P1NP en suero (p <0,001) respecto del valor inicial en los meses 3, 6 y 12 en comparación con el placebo.[127]

Tabla 6: Cambio Porcentual Medio Ajustado respecto del Valor Inicial en la Densidad Mineral Ósea de la Columna Lumbar (SMART 1 [Subestudios 1 y 2] y SMART 5)[130, 131]							
		SMART 1*			**SMART 5***		
Grupo de Tratamiento	**Meses**	**N**	**Cambio Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**	**N**	**Cambio Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**
EC 0,45 mg/ BZA 20 mg							
	12	260	1,30 ± 0,19	<0,001	119	0,24 ± 0,29	<0,001
	24	260	1,56 ± 0,23	<0,001	--	--	--
EC 0,625 mg/BZA 20 mg							
	12	253	1,41 ± 0,19	<0,001	139	0,60 ± 0,27	<0,001
	24	253	1,86 ± 0,23	<0,001	--	--	--
Placebo							
	12	257	-1,38 ± 0,19	--	139	-1,28 ± 0,28	--
	24	257	-1,73 ± 0,23	--	--	--	--

EE = Error estándar

* = Población con Intención de Tratar Modificada, Imputación de la Última Observación Realizada

Tabla 7: Cambio Porcentual Medio Ajustado respecto del Valor Inicial en la Densidad Mineral Ósea de la Cadera Completa (SMART 1 [Subestudios 1 y 2] y SMART 5)[132, 133, 134]							
		SMART 1*			SMART 5*		
Grupo de Tratamiento	**Meses**	**N**	**Cambio % Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**	**N**	**Cambio % Medio ± EE**	**Valor p frente a Placebo**
EC 0,45 mg/ BZA 20 mg							
	12	261	0,90 ± 0,13	<0,001	119	0,50 ± 0,20	<0,001
	24	261	0,84 ± 0,15	<0,001	--	--	--
EC 0,625 mg/ BZA 20 mg							
	12	253	0,80 ± 0,14	<0,001	139	0,89 ± 0,18	<0,001
	24	253	1,08 ± 0,16	<0,001	--	--	--
Placebo							
	12	256	-0,60 ± 0,13	--	139	-0,72 ± 0,18	--
	24	256	-0,94 ± 0,16	--	--	--	--

EE = Error estándar
* = Población con Intención de Tratar Modificada, Imputación de la Última Observación Realizada

Información sobre el ensayo clínico con estrógenos conjugados

La evidencia del ensayo de WHI demostró que el consumo actual de estrógenos solos, administrados a mujeres predominantemente sanas, aumenta la DMO y reduce el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y otras fracturas osteoporósicas. En el subestudio de estrógenos solos de WHI, se informó una disminución con importancia estadística en el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y totales con el consumo de estrógenos (RR de 0,65 [IC del 95% de 0,45 a 0,94], RR de 0,64 [IC del 95% de 0,44 a 0,93] y RR de 0,71 [IC del 95% de 0,64 de 0,80]), respectivamente.[135]

Los estrógenos también pueden ayudar a prevenir fracturas en mujeres con densidad mineral ósea baja y/o con osteoporosis establecida, pero la evidencia de ello es limitada.

Información sobre el ensayo clínico con bazedoxifeno

La eficacia de la monoterapia con bazedoxifeno en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se estableció en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y por principio activo, de fase 3: un ensayo de tratamiento para la osteoporosis de 3 años y un ensayo de prevención de la osteoporosis de 2 años.[136]

Ensayo de Prevención de la Osteoporosis

En el ensayo de prevención de la osteoporosis con bazedoxifeno, 1583 mujeres evaluables (edad media de 58 años y un tiempo medio de aproximadamente 11 años desde la menopausia)[137, 138] recibieron bazedoxifeno (10, 20 o 40 mg una vez al día), raloxifeno (60 mg una vez al día) o placebo para evaluar el efecto sobre la DMO. Todas las mujeres recibieron complementos de

calcio diarios; la mayoría recibió 600 mg de calcio (p. ej., Caltrate™) diarios, mientras que algunas recibieron hasta 1200 mg diarios.[139, 140]

Se mantuvo la DMO en las mujeres tratadas con bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg, mientras que se observó una pérdida importante en la DMO en las mujeres que recibían placebo.[141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148] El aumento en la DMO de la columna lumbar con bazedoxifeno 20 mg y raloxifeno 60 mg en comparación con el placebo fue importante a los 6 meses (1,14% y 1,26%, respectivamente) y se mantuvo a lo largo de 2 años (1,41% y 1,49%, respectivamente).[149] El efecto de bazedoxifeno sobre la DMO en otros lugares del esqueleto fue similar.[150, 151, 152, 153, 154, 155]

Ensayo de Tratamiento de la Osteoporosis

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno, 7492 mujeres posmenopáusicas (edad media de 66 años; rango de 50 a 85 años y un tiempo medio de aproximadamente 19,5 años desde la menopausia) recibieron bazedoxifeno (20 mg o 40 mg una vez al día), raloxifeno (60 mg una vez al día) o placebo para evaluar la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. Todas las mujeres recibirían 1200 mg de calcio elemental y 400 UI de vitamina D diarios.

Existió una reducción significativa en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales después de 3 años de tratamiento con bazedoxifeno (el 2,34% para bazedoxifeno 20 mg en comparación con el 4,07% para el placebo, una reducción del 42%). El efecto del tratamiento fue similar entre aquellas con y sin fracturas vertebrales prevalentes.[156] Después de 5 años de tratamiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales se mantuvo más baja en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (4,49%) en comparación con el placebo (6,82%), con una disminución del riesgo relativo del 35% (p = 0,014).[157, 158] Después de 7 años de tratamiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales permaneció más baja en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (7,64%) en comparación con el placebo (9,90%), con una reducción del riesgo relativo del 30% (p = 0,022).[159]

Efectos sobre el endometrio

Los efectos de EC/bazedoxifeno sobre la hiperplasia endometrial y la neoplasia maligna endometrial se evaluaron en SMART 1 y SMART 5. La incidencia de hiperplasia endometrial para EC/bazedoxifeno se encontró por debajo del 1% en ambos ensayos (consulte las Tablas 8 y 9).

Tabla 8: Incidencia de Hiperplasia Endometrial en el Mes 12 y en el Mes 24[163]

		SMART 1*		SMART 5*	
Grupo de Tratamiento	**Mes**	**n/N (%)**	**LS del 95% de 1 Cola**	**n/N (%)**	**LS del 95% de 1 Cola**
EC 0,45 mg/BZA 20 mg					
	12	0/335 (0,00%)	0,89	1/335 (0,30%)	1,41
	24	1/293 (0,34%)	1,61	--	--
EC 0,625 mg/BZA 20 mg					
	12	1/314 (0,32%)	1,50	1/368 (0,27%)	1,28
	24	2/271 (0,74%)	2,30	--	--

LS = Límite superior
* = Población Evaluable respecto de la Eficacia

Tabla 9: Incidencia de Hiperplasia/Neoplasia Maligna Endometrial en el Mes 12 y en el Mes 24[164]					
		SMART 1*		SMART 5*	
Grupo de Tratamiento	Mes	n/N (%)	LS del 95% de 2 Colas	n/N (%)	LS del 95% de 2 Colas
EC 0,45 mg/BZA 20 mg					
	12	0/336 (0,00%)	1,09	1/335 (0,30%)	1,65
	24	2/294 (0,68%)	2,44	--	--
EC 0,625 mg/BZA 20 mg					
	12	1/314 (0,32%)	1,76	1/368 (0,27%)	1,50
	24	2/271 (0,74%)	2,64	--	--

LS = Límite superior
* = Población Evaluable respecto de la Eficacia

Efectos sobre el sangrado uterino u oligometrorragia

La amenorrea acumulada (ausencia de sangrado uterino u oligometrorragia) se evaluó en dos ensayos clínicos (SMART 1 y SMART 5). En SMART 1, la amenorrea acumulada en el Año 1 fue del 83% en mujeres tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg y del 87% con EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg; similar al placebo (85%). En SMART 5, la amenorrea acumulada en el Año 1 fue del 88% con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, del 85% con EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg, y del 82% con bazedoxifeno 20 mg; similar al placebo (84%). En contraste, las mujeres tratadas con EC 0,45 mg/medroxiprogesterona 1,5 mg tuvieron una amenorrea acumulada inferior del 54% que tuvo una diferencia estadística respecto del placebo ($p \leq 0{,}001$).[165]

Efectos sobre las mamas

Cáncer de Mama

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. En 3168 mujeres (edad media = 55 años) tratadas con EC/bazedoxifeno, se registraron 4 casos de cáncer de mama con 3209 mujeres-año de seguimiento (0,51 por 1000 mujeres-año [IC del 95% de 0,00 a 1,61]). Entre las 1241 mujeres tratadas con placebo, se registraron 2 casos de cáncer de mama con 1326 mujeres-año de seguimiento (1,40 por 1000 mujeres-año [IC del 95% de 0,00 a 4,17]).[48]

El grupo de estrógenos solos de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI) incluyó la incidencia de cáncer de mama invasivo como criterio primario de valoración. No se informó un efecto importante sobre el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo (RR de 0,80, IC del 95% de 0,62 a 1,04).[166]

En ensayos clínicos de bazedoxifeno 20 mg solo, se registraron 5 casos de cáncer de mama por 4591 mujeres-año de seguimiento en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,09 por 1000), 7 casos de cáncer de mama por 4526 mujeres-año de seguimiento en el grupo con raloxifeno 60 mg (1,55 por 1000) y 8 casos de cáncer de mama por 4604 mujeres-año de seguimiento en el grupo con placebo (1,74 por 1000).[167] Después de 5 años de tratamiento, se produjeron 9 casos de cáncer de mama en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,40 por 1000 mujeres-año) y 10 casos en el grupo con placebo (1,56 por 1000 mujeres-año).[168] Después de 7 años de tratamiento, se registraron 13 casos de cáncer de mama en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (1,78 por 1000

mujeres-año) y 11 casos en el grupo con placebo (1,50 por 1000 mujeres-año).[169]

Mastalgia

Se evaluó el efecto de EC/bazedoxifeno sobre la mastalgia en SMART 1, 2 y 5. La mastalgia no tuvo una diferencia estadística entre los grupos con EC/bazedoxifeno y con placebo. En SMART 1, las tasas para EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg y placebo fueron del 9%, 8% y 6%, respectivamente. Las tasas en SMART 2 fueron del 10%, 9% y 5%, respectivamente. En SMART 5, las tasas fueron del 6%, 8% y 5%, respectivamente. Para bazedoxifeno 20 mg, la tasa de mastalgia fue del 7%. En SMART 5, la tasa para EC 0,45 mg/acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg fue del 24% y tuvo una diferencia estadística respecto de los grupos con EC/bazedoxifeno, bazedoxifeno y placebo ($p \leq 0{,}001$).[170]

Densidad mamaria

En SMART 5, el cambio en la densidad mamográfica en mujeres posmenopáusicas (edad media = 54 años) tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 186), EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 190) y bazedoxifeno 20 mg (n = 97) no fue diferente del placebo (n = 181). El cambio en la densidad mamográfica con EC 0,45 mg/medroxiprogesterona 1,5 mg (n = 68) aumentó desde el punto de vista estadístico en comparación con el placebo ($p < 0{,}001$).[171]

La evaluación complementaria de los mamogramas respecto del ensayo SMART 1 otorgó resultados coherentes con SMART 5.[172]

En un estudio complementario del ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno, se evaluó a 444 mujeres posmenopáusicas (edad media = 59 años) con osteoporosis de los cuatro grupos de tratamiento para determinar los cambios en la densidad mamaria mamográfica a los 2 años. Los cambios medios en la densidad mamaria mamográfica en el grupo con bazedoxifeno 20 mg se redujeron de manera importante respecto del valor inicial (-1,45 puntos de porcentaje, $p < 0{,}05$), mientras que no se observaron cambios en el grupo con placebo (-0,15 puntos de porcentaje). Los cambios medios respecto del valor inicial no fueron importantes en los otros tres grupos.[173]

Eventos adversos relacionados con las mamas

En todos los ensayos de fase 3, la incidencia de los eventos adversos relacionados con las mamas en las mujeres tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 1585) y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n = 1583) fue similar al placebo (n = 1241): 1,2%, 0,8% y 1,0% respectivamente. La incidencia observada en mujeres tratadas con EC 0,45 mg/acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg (n = 399) fue del 2,5%.[174]

En datos combinados del ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno (datos de 3 años) y el ensayo de prevención de la osteoporosis (datos de 2 años), la incidencia de eventos adversos relacionados con las mamas en el grupo con bazedoxifeno 20 mg (n = 2208) fue similar a la del placebo (n = 2195).[175]

La incidencia de mamogramas anormales con EC/bazedoxifeno fue similar a la del placebo.[176]

Tromboembolismo venoso

Entre todos los estudios de fase 3, la VTE se informó para 3 pacientes en el grupo de tratamiento con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (3/1585, 0,2%) y 1 paciente en el grupo con placebo (1/1241, 0,1%). Todos los eventos de VTE en el grupo con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg se observaron en SMART 4, mientras que 1 evento de VTE en el grupo con placebo se observó en SMART 1. En cada uno de estos casos, el evento de VTE fue DVT. No se informaron eventos de VTE en el grupo de tratamiento con EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg. No se informaron casos de embolia pulmonar (PE), flebotrombosis retiniana (RVT) u otras VTE. La tasa de VTE de exposición general ajustada para EC/bazedoxifeno fue de 0,15 eventos por 1000 mujeres-

año (IC del 95%: 0,00; 1,02) en comparación con una tasa de 0,59 por 1000 mujeres-año (IC del 95%: 0,00; 2,89) en el grupo con placebo, con una diferencia de riesgo de -0,24 (IC del 95%: -2,78; 2,29) y RR de 0,43 (IC del 95%: 0,09; 2,07) en comparación con el placebo.[177]

Eventos cerebrovasculares

Accidente cerebrovascular

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración (edad media = 55 años), no se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. En mujeres que recibían EC/bazedoxifeno (n = 3168), se informaron 2 incidentes (0,1%). La tasa de accidente cerebrovascular por 1000 mujeres-año para mujeres que recibían EC/bazedoxifeno fue 0,43 (IC del 95% de 0,00; 1,50). No se informaron accidentes cerebrovasculares en el grupo con placebo.[178]

Se ha asociado a los estrógenos con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular. En el subestudio de estrógenos solos de WHI, se informó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular con importancia estadística en mujeres que recibían estrógenos solos en comparación con mujeres que recibían placebo (45 frente a 33 por 10.000 mujeres-año). Se observó el aumento en el riesgo durante el año 1 y se mantuvo.

En los ensayos clínicos con monoterapia con bazedoxifeno 20 mg, no se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres posmenopáusicas. En el ensayo de 3 años de tratamiento de la osteoporosis, la tasa por 1000 mujeres-año para los accidentes cerebrovasculares isquémicos fue similar entre los grupos con bazedoxifeno 20 mg (1,98) y placebo (2,2), y superior en el grupo con bazedoxifeno 40 mg (2,72).[179] Después de 5 años de tratamiento, la tasa por 1000 mujeres-año para los accidentes cerebrovasculares isquemicos fue similar entre los grupos con bazedoxifeno 20 mg (1,87) y con placebo (2,02).[179] Después de 7 años de tratamiento, la tasa por 1000 mujeres-año para los accidentes cerebro vasculares isquémicos fue la misma para bazedoxifeno 20 mg (1,78) y placebo (1,78).[180]

Ataque isquémico transitorio

En ensayos clínicos de hasta 2 años de duración (edad media = 55 años), se han informado algunos casos de ataques isquémicos transitorios (AIT) en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. En mujeres que recibían EC/bazedoxifeno (n = 3168), la tasa por 1000 mujeres-año fue 0,25 (IC del 95% de 0,00; 1,17). No se informaron AIT en el grupo con placebo.[181]

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno, la tasa por 1000 mujeres-año para los AIT fue similar entre los grupos con bazedoxifeno 20 mg (1,1) y placebo (0,88), y superior en el grupo con bazedoxifeno 40 mg (1,59) después de 3 años.[179] Después de 5 años de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg, las tasas por 1000 mujeres-año para los AIT fueron de 0,94 para bazedoxifeno y de 0,62 para placebo.[179, 182] Después de 7 años de tratamiento, la tasa por 1000 mujeres-año para los AIT fue superior para el grupo con bazedoxifeno 20 mg (0,96) en comparación con el placebo (0,55).[180]

Uso Geriátrico

De la cantidad total de mujeres en los ensayos clínicos de fase 3 que recibieron EC/bazedoxifeno, el 4,60% (n = 224) tenían 65 años y más. No se estudió EC/bazedoxifeno en mujeres de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estas mujeres y las mujeres más jóvenes[183], y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre las mujeres ancianas y más jóvenes pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de más edad.

Demencia

No se informaron casos de demencia en mujeres de 40 a 75 años (n = 3168) tratadas con EC/bazedoxifeno en ensayos clínicos.[184, 185]

En el Estudio de Memoria de la Iniciativa sobre la Salud de la Mujer (WHIMS) con estrógeno solo, un estudio complementario de WHI, se aleatorizó a una población de 2947 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas con histerectomía de 65 a 79 años para recibir EC (0,625 mg una vez al día) o placebo. El riesgo relativo de demencia probable para EC solos en comparación con placebo fue de 1,49 (IC del 95% de 0,83 a 2,66).[186] Debido a que el subestudio se realizó en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se pueden aplicar a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.[187]

En ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas de 55 a 85 años, bazedoxifeno no demostró evidencia alguna de aumento en el riesgo de demencia.[64]

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de EC/bazedoxifeno se evaluó en mujeres sanas que naturalmente eran posmenopáusicas o que se habían sometido a una ooforectomía bilateral.[187]

Después de la administración de varias dosis de EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, los parámetros farmacocinéticos medios en estado de equilibrio para EC (valor inicial ajustado para la estrona total) y bazedoxifeno se resumen en la Tabla 10.[188, 189]

Tabla 10: Parámetros Farmacocinéticos Medios ± DE en Estado de Equilibrio (n = 24)

	$C_{máx}$ (ng/mL)	**$T_{máx}$ (h)**	**ABC (ng·h/mL)**
Bazedoxifeno	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Estrona total ajustada por el valor inicial	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

$C_{máx}$: concentración máxima observada
$t_{máx}$: tiempo hasta Cmáx
ABC: área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta las 24 horas

Absorción

DUAVIVE se puede administrar sin importar las comidas.[190] Cuando se administró EC/bazedoxifeno con una comida rica en grasas, el ABC de bazedoxifeno aumentó aproximadamente un 25%; la $C_{máx}$ de bazedoxifeno y la farmacocinética de EC no se vieron afectadas.[190]

Los resultados de los ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes de DUAVIVE, se detallan a continuación:

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben bien desde el tracto gastrointestinal después de la liberación de la formulación del medicamento.[191]

Bazedoxifeno exhibe un aumento lineal en las concentraciones plasmáticas para dosis únicas de 0,5 mg hasta 120 mg y dosis múltiples diarias de 1 mg a 80 mg. La biodisponibilidad absoluta de bazedoxifeno es de aproximadamente el 6%.[192, 193]

Distribución

La distribución de CE y bazedoxifeno después de la administración de EC/bazedoxifeno no se ha estudiado.

Los resultados de los ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes de DUAVIVE, se detallan a continuación:

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y generalmente se encuentran en mayores concentraciones en los órganos objetivo de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre ampliamente unidos a la globulina fijadora de hormona sexual (SHBG) y a la albúmina.[194]

Después de la administración intravenosa (IV) de una dosis de 3 mg de bazedoxifeno solo, el volumen de distribución es 14,7 ± 3,9 L/kg.[195] Bazedoxifeno se une ampliamente (del 98% al 99%) a las proteínas plasmáticas *in vitro,* pero no se une a SHBG.[196]

Metabolismo

La distribución metabólica de EC y bazedoxifeno, después de la administración de EC/bazedoxifeno, no se ha estudiado.

Los resultados de los ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes de DUAVIVE, se detallan a continuación:

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. El 17β-estradiol se convierte de manera reversible a estrona y ambos se pueden convertir a estriol, que es el metabolito urinario principal. En mujeres posmenopáusicas, existe una proporción importante de los estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, en especial sulfato de estrona, que sirve como una reserva circulante para la formación de estrógenos más activos.[194]

La distribución metabólica de bazedoxifeno se ha determinado después de la administración oral de 20 mg de bazedoxifeno radiomarcado. Bazedoxifeno se metaboliza de manera amplia en las mujeres. La glucuronidación es la vía metabólica principal.[197] Se observa poco o nada del metabolismo mediado por el citocromo P450. Bazedoxifeno-5-glucurónido es el metabolito circulante principal.[198, 199] Las concentraciones de este glucurónido son aproximadamente 10 veces más altas que aquellas del medicamento sin cambios en plasma.[200]

Eliminación

Después de la administración de una dosis única de EC/bazedoxifeno, bazedoxifeno se elimina con una vida media de aproximadamente 30 horas. La estrona total ajustada del valor inicial (que representa a EC) se elimina con una vida media de aproximadamente 17 horas.[201] Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan para la segunda semana de administración una vez al día.[202]

Los resultados de los ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes de DUAVIVE, se detallan a continuación:

Los componentes de los estrógenos conjugados, 17β-estradiol, estrona y estriol, se excretan en la orina, junto con el glucurónido y los conjugados de sulfato.[203]

La depuración es 0,4 ± 0,1 L/h/kg, con base en la administración IV.[191] La vía principal de excreción de bazedoxifeno radiomarcado son las heces, y menos del 1% de la dosis se elimina en la orina.[204]

Ancianos

No se ha evaluado la farmacocinética de EC/bazedoxifeno en mujeres de más de 75 años.

No se realizaron ensayos de farmacocinética para EC en poblaciones específicas, incluidas mujeres de más de 75 años.

La farmacocinética de una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno se evaluó en mujeres posmenopáusicas. En promedio, en comparación con las mujeres de 51 a 64 años (n = 8), las

mujeres de 65 a 74 años (n = 8) demostraron un aumento de 1,5 veces en el ABC, y las mujeres ≥75 años (n = 8) demostraron un aumento de 2,3 veces en el ABC. Este aumento posiblemente se pueda atribuir a cambios relacionados con la edad en la función hepática.[205, 206, 207]

Niños

No se ha evaluado la farmacocinética de EC/bazedoxifeno en una población pediátrica.

Insuficiencia renal o pacientes con deterioro renal

No se ha evaluado la farmacocinética de EC/bazedoxifeno en mujeres con deterioro renal (consulte la sección 4.2).

No se realizaron ensayos de farmacocinética para EC en poblaciones específicas, incluidas mujeres con deterioro renal.

Existen datos clínicos limitados para bazedoxifeno en mujeres con deterioro renal moderado (CrCl <50 mL/min). Se administró una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno a estas mujeres (n = 5). Se eliminaron cantidades insignificantes (<1%) de bazedoxifeno en la orina. La función renal deteriorada demostró poca o nula influencia sobre la farmacocinética de bazedoxifeno.[207, 208]

Insuficiencia hepática o pacientes con deterioro hepático

No se ha evaluado la farmacocinética de EC/bazedoxifeno en mujeres con función hepática deteriorada o antecedentes pasados de ictericia colestásica (consulte las secciones 4.3 y 4.4).

No se realizaron ensayos de farmacocinética para EC en poblaciones específicas, incluidas mujeres con deterioro hepático

La distribución de una dosis única de 20 mg de bazedoxifeno se comparó en mujeres con deterioro hepático (Clase A [n = 6], B [n = 6] y C [n = 6] de Child-Pugh) y en mujeres con función hepática normal (n = 18). En promedio, las mujeres con deterioro hepático demostraron un aumento de 4,3 veces en el ABC en comparación con los controles.[75, 209] No se ha evaluado de manera adicional la seguridad y la eficacia en mujeres con insuficiencia hepática.

Índice de Masa Corporal (IMC) [238]

En un estudio clínico, se demostró que el IMC tiene un efecto mínimo sobre las exposiciones sistémicas relativas de los estrógenos conjugados y bazedoxifeno. Se administró una dosis única de EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg a 12 mujeres posmenopáusicas obesas (IMC ≥30 kg/m^2) y a 12 mujeres posmenopáusicas no obesas (IMC <30 kg/m^2). En las pacientes obesas, las exposiciones sistémicas de estrona total, equilina total y bazedoxifeno ajustadas al valor inicial fueron 21%, 32% y 13% más bajas, respectivamente, en comparación con las pacientes no obesas.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con EC/bazedoxifeno.

En estudios de carcinogenicidad de bazedoxifeno de 6 meses en ratones transgénicos, existió un aumento de la incidencia de tumores benignos de las células granulosas del ovario en ratones hembra a las que se les administró 150 o 500 mg/kg/día.[210] La exposición sistémica (ABC) a bazedoxifeno en estos grupos fue 35 y 69 veces la de las mujeres posmenopáusicas a las que se les administraron 20 mg/día durante 14 días.[211]

En un estudio de carcinogenicidad de bazedoxifeno de dos años en ratas, se observó un aumento de la incidencia de tumores benignos de las células granulosas del ovario en ratas hembra a concentraciones dietarias del 0,03% y del 0,1%.[212] La exposición sistémica (ABC) de

bazedoxifeno en estos grupos fue 2,6 y 6,6 veces la observada en las mujeres posmenopáusicas a las que se les administró 20 mg/día durante 14 días.[213]

La observación de tumores benignos de las células granulosas del ovario en ratones y ratas hembra a las que se les administró bazedoxifeno es un efecto de clase de los MSRE relacionado con su farmacología en roedores cuando se los trata durante sus vidas reproductivas, cuando sus ovarios funcionan y responden a la estimulación hormonal.[210, 214]

Bazedoxifeno ocasionó nefrocalcinosis corticomedular y nefropatía progresiva crónica (NPC) espontánea realzada en ratas macho. Los parámetros de la orina cambiaron patológicamente. En estudios a largo plazo, se observaron tumores renales (adenomas y carcinomas) en todas las dosis evaluadas, más probablemente como una consecuencia de este daño renal crónico. Debido a que la NPC y la nefrocalcinosis corticomedular son muy probablemente nefropatías específicas de la rata, se presume que estos hallazgos no son relevantes para los seres humanos. En el estudio de carcinogenicidad de dos años, bazedoxifeno, administrado por vía oral en la dieta a las ratas a posologías del 0%; 0,003%; 0,01%; 0,03% o 0,1%, dio como resultado proporciones de exposición de 0,05 a 4 en machos y de 0,26 a 6,61 en hembras, respectivamente. Además, con base en el área de la superficie (mg/m^2), las proporciones de dosis fueron aproximadamente de 0,6 a 22 veces y de 1,0 a 29 veces en machos y hembras, respectivamente, la dosis clínica de 20 mg.[215, 216]

En un estudio de eficacia ósea de 18 meses en monos cynomolgus ovariectomizadas de edad avanzada, se observaron carcinomas de células renales. Se considera que estos tumores son carcinomas de células renales espontáneos que se sabe que ocurren en primates no humanos de edad avanzada y no es probable que sean relevantes para los seres humanos. Bazedoxifeno, administrado por vía oral a monos a posologías de 0; 0,2; 0,5; 1; 5 o 25 mg/kg/día, ocasionó proporciones de exposición de 0,05 a 16,3 veces y proporciones de dosis, con base en el área de la superficie (mg/m^2) de aproximadamente 0,2 a 24 veces la dosis clínica de 20 mg.[217, 218]

Mutagenicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad con EC/bazedoxifeno.

Bazedoxifeno no fue genotóxico ni mutagénico en un conjunto de pruebas, incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro*[219], el ensayo de mutación anterógrada de células mamíferas *in vitro* en el locus de timidina cinasa (TK±) en las células del linfoma L5178Y de ratón[220], el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en las células ováricas de hámster chino (CHO)[221], y el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón.[222]

Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de deterioro de la fertilidad con EC/bazedoxifeno.

Se les administraron a las ratas hembra dosis diarias de 0,3 a 30 mg/kg (de 0,15 a 14,6 veces la dosis para seres humanos con base en el área de la superficie corporal, mg/m^2 [la posología de 20 mg/kg en seres humanos es de 12,3 mg/m^2])[223] de bazedoxifeno antes del apareamiento con machos sin tratar y durante este. Los ciclos de estro y de fertilidad se vieron afectados de manera adversa en todos los grupos de hembras tratadas con bazedoxifeno.[224]

Toxicología y/o farmacología en animales

Los efectos de la administración simultánea de EC/bazedoxifeno sobre la inestabilidad vasomotora (medición sustituta de síntomas vasomotores), el útero, la glándula mamaria (mama) y el esqueleto se evaluaron en varios modelos de roedores. Los estrógenos y MSRE demuestran sus actividades fisiológicas/farmacológicas únicas. El emparejamiento de MSRE, bazedoxifeno y EC ocasionó una mezcla de las actividades de los componentes individuales sobre los criterios de valoración estudiados como se enumera en la tabla a continuación.

Tabla 11: Efectos de la Administración Simultánea de EC y Bazedoxifeno sobre la Inestabilidad Vasomotora, el Útero, la Glándula Mamaria (Mama) y el Esqueleto		
Modelo	**Dosis de Estrógenos Conjugados**	**Dosis de Bazedoxifeno**
Respuesta uterina de rata inmadura[225, 226]	0,7 mg/kg diarios	0,3; 3,0 mg/kg diarios
Mantenimiento de la masa ósea, respuesta uterina, lípidos (rata ovariectomizada)[227]	0,5 mg/kg diarios	0,1; 0,3; 1,0 mg/kg diarios
Mantenimiento de la masa ósea, respuesta uterina, lípidos (rata ovariectomizada)[228]	2,5 mg/kg	1,0; 3,0 mg/kg
Inestabilidad vasomotora (rata ovariectomizada)[229]	10 mg/kg	0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0 mg/kg
Glándula mamaria (ratón)[230, 231]	1 µg/kg diarios (17β-estradiol sustituido por EC) 3 mg/kg de Orina Preservada Condensada Desecada (PCUD)	0,3; 3,0 mg/kg diarios; 2 mg/kg diarios

En un modelo de roedores para los síntomas vasomotores, la reducción en la inestabilidad vasomotora en las ratas a las que se administró de forma simultánea EC con bazedoxifeno no fue diferente a la de las ratas a las que se les administraron EC solos. La administración de bazedoxifeno solo no demostró efecto positivo alguno en este modelo.

La administración de forma simultánea de EC/bazedoxifeno a ratas ovariectomizadas, como EC solos y bazedoxifeno solo, mantuvo de manera afectiva la masa ósea del esqueleto en todos los lugares medidos (columna, fémur, tibia), con un aumento concomitante en la resistencia a la fuerza de compresión (sustituto para la posibilidad de fractura). El estímulo endometrial (hiperplasia e hipertrofia) asociado con EC se anuló cuando se administraron de forma simultánea bazedoxifeno con EC. No se observaron cambios detectables en el desarrollo ni en la diferenciación de las glándulas mamarias cuando se administraron en forma simultánea bazedoxifeno con EC en un modelo de ratón.

De manera adicional, el estímulo de la proliferación de célula de cáncer de mama humano (*in vitro*) mediante EC no se observó con EC/bazedoxifeno. Este perfil farmacológico es específico de EC/bazedoxifeno y difiere cuando se sustituyen otros MSRE o estrógenos.[232, 233, 234, 235]

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, sacarosa, hiprolosa, hipromelosa 2910, macrogol 400, monopalmitato de sacarosa, ácido áscorbico, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo (solamente para comprimidos de 20/0,625 mg) hidroxietilcelulosa, povidona, polidextrosa, solución maltitol, poloxámero 188, propilenglicol, óxido de hierro negro, c.s.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Período de eficacia

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

No almacene a más de 30 °C.

Empaques en blíster: Almacene en el empaque original y proteja de la humedad. Utilice en el plazo de 60 días después de abrir la bolsa que envuelve a los blísteres.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impresa que contiene blister de PVC-PCTFE (Aclar)/PVC con tapa de papel aluminio con 1 a 50 comprimidos recubiertos de liberación modificada. La tarjeta de blíster luego se sella en una bolsa laminada. Todo debidamente impreso, sellado y con folleto de información al paciente.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS v7.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

REFERENCIAS

1 eCTD initial US NDA 22-247, 2.3.P.1, Section 1.0

2 eCTD initial US NDA 22-247, 2.3.S.1 , Section 1.1

3 eCTD initial US NDA 22-247, 2.3.S.1, Section 1.2

4 eCTD initial US NDA 22-247, 2.3.S.1 , Section 1.3.1

5 eCTD initial US NDA 22-247, 2.3.S.1 , Section 1.3.5.1

6 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-305-US (CSR-67461), Section 9.4.1

7 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.3.1, Table 9 22

8 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.3.4

9 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-306-WW (CSR-67466), Section 9.4.2.3

10 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.2

11 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-3307-WW (CSR-81040), Section 9.2

12 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.2.1

13 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-39808), Section 12.0

14 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-306-WW (CSR-67466), Section 9.4.1

15 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Pickar JH, Yeh I, et al. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. Fertility and Sterility. September 2009;92(3):1018-1024.

16 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.1, Section 3.2

17 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, NOF Physician's Guide: Universal Recommendations for All Patients. Adequate Intake Of Calcium and Vitamin D. Available at http://www.nof.org/physguide/univeral_recommendations.htm. Accessed May 12, 2006.

18 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Slemenda CW, Johnston CC, et al. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Epidemiology of Osteoporosis. In: Lobo RA, ed., New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:279-285.

19 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Lindsay R, Cosman F. et al. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Pathophysiology of Bone Loss. In: Lobo RA, ed., New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:305-314.

20 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Mayo Clinic, Osteoporosis. Women’s Health., Available at: http://www.mayoclinic.com/health/osteoporosis/DS00128 Accessed. May 18, 2006.

21 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Table 1-14

22 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, ACOG Task Force for Hormone Therapy American College of Obstetricians and Gynecologists Women`s Health Care Physicians. Summary of balancing risks and benefits. Obstet Gynecol 2004;104:1S<129S.

23 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication: Hereditary or acquire thrombophilias.

24 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-1173.

25 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women's Health Initiative Trials of hormone therapy. Arch Intern Med 2008;168(20):2245-2253.

26 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. Obstet Gynec 2010;115(4):839-855.

27 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 1.5.1, Table 1-14

28 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1.5.2

29 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R, et al. Effect of Raloxifene Therapy on Venous Thromboembolism in Postmenopausal Women., A meta-analysis. Thromb Haemost. 2008 Feb;1999 (2):338-42.

30 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women without a Uterus: Arch Intern Med. 2006; Apr 10;166:772-780.

31 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-39808), Section 8.3, Table 8-4

32 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587), Section 10.2.3.1.2

33 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 306A1-301-WW (CSR-81179), Table 10-11

34 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. Arch Intern Med. 2006 Apr 10;166:772 780.

35 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Bazedoxifene Acetate, Section 2.1.5.1.1

36 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, CSR-62584, Section 10.2.3.1

37 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1.5.4

38 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative; Circulation. 2006:113:2425-2434.

39 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297(13):1465-1477.

40 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Bazedoxifene Acetate, Section 2.1.5.1.4.2, Table 2-38

41 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.1.3

42 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. The American Journal of Medicine. 2005;118(12B):645-735.

43 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Jick SS, Walker AM, Jick H. Estrogens, Progesterone, and Endometrial Cancer. Epidemiology. 1993;4:20-24.

44 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Lobo RA. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:982-990.

45 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquahar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia (Review). The Cochrane Library. 2011, Issue 11.

46 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Bazedoxifene Acetate, Table 2-48

47 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.2.1, Table 2-66

48 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.2.1, Table 2-67

49 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women with Hysterectomy. JAMA. 2006 Apr 12;295(14):1647-57.

50 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA. 2011;305(13):1305-1314.

51 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003;362:419-27

52 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.

53 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study3068A1-301-WW (CSR-39808), 10.2.3.2, Table 10-8

54 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587), Section 9.3.7, Table 9-38

55 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587), Section 9.3.7, Table 9-38

56 eCTD initial US NSA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-81179), Table 9-37.

57 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.2.3

58 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Beral V et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet, Volume 369, Issue 9574 , Pages 1703 – 1710, 19 May 2007.

59 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Coughlin SS, Giustozzi A, and Smith SJ et al., A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer, J Clin Epidemiol 53 (2000), pp. 367 375.

60 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2008 Mar;108(3):641-51.

61 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-81179), Table 10-42

62 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1.3.1.1

63 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Cirillo DJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005;293:330-339.

64 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587), Section 15.1, Supportive Table 15.1.53

65 eCTD initial US NDA 22-247, 2.5, Clinical Overview (Bazedoxifene /Conjugated Estrogens)

66 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. Drug Saf. 2001;24(6):443-56.

67 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Bazedoxifene Acetate, Section 2.4.3

68 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Bazedoxifene Acetate, Section 3.2.3.4

69 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807), Section 6.3.2

70 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Appendices 16.1.1, Section 7.2 Exclusion Criteria

71 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-304-WW (CSR-68285), Appendices 16.1.1, Section 12.2 Exclusion Criteria

72 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-305-WW (CSR-67461), Appendices 16.1.1, Section 12.2 Exclusion Criteria

73 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-306-WW (CSR-67466), Appendices 16.1.1, Section 12.2 Exclusion Criteria

74 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-3307-WW (CSR-81040), Appendices 16.1.1, Section 12.2 Exclusion Criteria

75 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-112-EU (CSR-43639) Section 10.0

76 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Tsuchiya Y, Nakajima M, Tsuyoshi Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogen and its regulation in human. Cancer Letters 227(2005) 115-124. Available at http://www.sciencedirect.com. Accessed May 25, 2010

77 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Drill VA. Benign cholestatic jaundice of pregnancy and benign cholestatic jaundice from oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol. 1974 May 15;119(2):165-74.

78 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Pechere-Bertschi, A. Burnier, M. Gonadal steroids, salt-sensitivity and renal function. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16(1):16-21.

79 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1

80 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1, Table 2-6

81 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Barr RG, Camargo CA Jr. Hormone replacement therapy and obstructive airway diseases. Treat Respir Med. 2004;3(1):1-7.

82 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. Epilepsia. 1991;32 Suppl 6:S27-33.

83 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. Headache. 1999;39:674-678.

84 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. Maturitas.2009;63:51-55.

85 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Lupus. 2008;17(5):412-5.

86 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Satoh T, Manukata H, Fujita K, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. Biol Pharm Bull. 2003;26:695-700.

87 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4,Satoh T, Fujita K, Manukata H, et al. Studies on the interactions between drugs and estrogen: Analytical method for prediction system of gynecomastia induced by drugs on the inhibitory metabolism of estradiol using escherichia coli coexpressing human CYP3A4 with human NADPH-cytochrome P450 reductase. Analytical Biochemistry. 2000;286:179-186.

88 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Annas A, Carlström K, Alván G. The effect of ketoconazole and diltiazem on oestrogen metabolism in postmenopausal women after single dose oestradiol treatment. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:334-336.

89 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 5.3

90 Lin JH, Wong BK. Complexities of glucuronidation affecting in vitro-in vivo extrapolation. Curr Drug Metab. 2002;3:623–646.

91 Liston HL, Markowitz JS, Devane CL. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. J Clin Psychopharmacol. 2001;21:500–515.

92 Miners JO, Mackenzie PI. Drug glucuronidation in humans. Pharmacol Ther. 1991;51:347–369.

93 Oswald S, Haenisch S, Fricke C, et al. Intestinal expression of P-glycoprotein (ABCB1), multidrug resistance associated protein (ABCC2), and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 predicts the disposition and modulates the effects of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in humans. Clin Pharmacol Ther. 2006;79:206-217.

94 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-106-SP (CSR-37791) Section 10.0

95 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-126-EU (CSR-50676) Section 10.0

96 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-125-EU (CSR-56919) Section 10.0

97 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-102-FR (CSR-52314) Section 10.0

98 eCTD initial US NDA 22-247, 4.2.2.6, Bazedoxifene Acetate, RPT-58132, Section 4.0

99 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 3.2.1

100 eCTD initial US NDA 22-247, 2.4, Section 2.4.4.5.2.2

101 eCTD initial US NDA 22-247, 2.6.6, Section 2.6.6.6.2

102 eCTD initial US NDA 22-247, 2.6.6, Section 2.6.6.6.1

103 eCTD initial US NDA 22-247, 2.4, Section 2.4.4.5.2.1

104 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Gardner DK, Rayburn WF. Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology. Drugs in Breast Milk. Connecticut. Appleton-Century-Crofts;1982. p.175-196.

105 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.7

106 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 1.4, Table 1-7 and Table 1-8

107 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Table 2-18

108 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Table 2-21

109 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.0

110 Justification for a safety labeling decision for Premarin (Conjugated Estrogens) Overdosage, September 2006

111 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Komm BS (2008) A new approach to menopausal therapy: The Tissue Selective Estrogen Complex. Reproductive Sciences. 15:984-992.

112 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Kharode Y, Bodine PVN, Miller CP, Lyttle CR and Komm BS (2008) The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. Endocrinology 149:6084-6091.

113 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Berrodin TJ, Chang KCN, Komm BS, Freedman LP and Nagpal S (2009) Differential biochemical and cellular actions of Premarin estrogens: Distinct pharmacology of bazedoxifene-conjugated estrogens combination. Molecular Endocrinology 23:74-85.

114 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Peano B, Crabtree J, Komm BS, Winneker R, Harris HA. Effects of various selective estrogen receptor modulators with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. Endocrinology 2009;150:1897-1903.

115 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 8.0

116 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-305-US (CSR-67461), Section 8.1 and Section 8.2

117 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-306-WW (CSR-67466), Section 8.1

118 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-3307-WW (CSR-81040), Section 8.1

119 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 1.6.2, Table 1-13

120 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-305-US (CSR-67461), Section 12.0

121 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 12.0

122 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.3.1, Table 9-22 and Table 9-23

123 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-305-US (CSR-67461), Section 9.4.1.1, Table 9-2

124 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.3.1, Table 9-24

125 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-305-US (CSR-67461), Section 9.4.1.2, Table 9-3

126 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-3307-WW (CSR-81040), Section 9.2.1

127 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.4.2.3

128 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.4.1.1 and Section 3.2.4.2.1

129 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.2.4.3

130 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.4.1.1, Table 3-22

131 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.4.1.1, Table 3-23

132 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.3, Integrated Summary of Effectiveness, Table 3-28

133 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.3, Integrated Summary of Effectiveness, Table 3-29

134 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.3, Integrated Summary of Effectiveness, Table 3-30

135 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. J Bone Min Resear. 2006;21(6):817-828.

136 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Bazedoxifene Acetate, Section 1.0

137 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807), Section 8.1

138 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807), Section 8.2

139 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807), Section 4.0

140 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807), Section 6.4.1

141 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.2.1

142 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.2.5

143 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.3.1

144 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.3.5

145 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.4.1

146 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.4.5

147 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.5.1

148 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.5.5

149 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 9.4.2.2.3, Supportive Table ST 9-11

150 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 15.0, Supportive Table ST 9-11

151 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 15.0, Supportive Table ST 9-15

152 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 15.0, Supportive Table ST 9-21

153 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 15.0, Supportive Table ST 9-8

154 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 15.0, Supportive Table ST 9-12

155 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-300-GL (CSR-39807) Section 15.0, Supportive Table ST 9-17

156 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-39808) Section 9.4.2.1

157 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587), Section 9.3.1.1, Table 9-6

158 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587), Section 9.3.1.2

159 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-81179), Section 9.3.1, Table 9-5

160 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 2.1.3

161 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-303-US/EU/BR (CSR-64104), Section 9.3.2

162 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-306-WW (CSR-67466), Section 9.4

163 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.1.1

164 Summary of Clinical Efficacy (EU), Section 3.2.3.2, Table 3-27 and Table 3-28

165 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.5.1

166 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA. 2006 April 12;295:1647-1657.

167 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-39808) Section 9.4.2.12, Table 9-53

168 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587) Section 9.3.7, Table 9-38

169 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-81179). Section 9.3.7, Table 9-37

170 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.3, Section 3.2.5.2

171 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-3307-WW (CSR 81040), Section 9.5, Table 9 19

172 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-4000-WW (CSR 80971), Section 10.3

173 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-400-WW (CSR-71840) Section 10.0

174 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 4.5

175 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-39808) Section 10.2.3.2, Table 10-8

176 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1.5.6.5.1

177 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1.5.2, Table 2-22 and Table 2-23

178 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1.5.4.1, Table 2-39

179 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587) Section 10.2.3.2.2.1

180 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-81179) Table 10-20

181 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 2.1.5.4.3.2, Table 2-42

182 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-301-WW (CSR-74587) Section 10.2.3.2.2

183 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Overview and Section 1.5.1

184 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.4, Section 5.8

185 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.3, Integrated Summary of Safety, Supportive Table 1-16

186 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004;291(24):2947-2958.

187 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.1, Section 1.0

188 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-1138-US (CSR-78662), Section 8.7

189 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-1138-US (CSR-78662), Section 8.5

190 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-1116-US (CSR- 69234), Section 9.0

191 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.2, Section 1.1

192 eCTD initial US NDA 22-247, 2.7.2, Bazedoxifene Acetate, Section 4.0

193 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-111-EU (CSR-40533) Section 10.0

194 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1998;217: 6-16.

195 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.7.1, Bazedoxifene Acetate, Section 2.1.1

196 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.7.2, Bazedoxifene Acetate, Section 3.2

197 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-103-US (CSR-35055) Section 10.0

198 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-103-US (GTR-37930), Synopsis

199 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-103-US (GTR-37930), Section 4.0

200 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-103-US (GTR-37930), Section 6.0, Table 2

201 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3115A1-1116-US (CSR-69234), Section 9.0, Table 7-9

202 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.1, Study 3115A1-1138-US (CSR-78662), Section 10.0

203 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Johnson RN, Masserano RP, Kho BT. Steady-state urinary excretion method for determining bioequivalence of conjugated estrogen products. J. Pharmaceut. Sci.1978;67 (9):1218-1224.

204 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-103-US (CSR-35055), Section 10.0

205 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-121-US (CSR-51806) Section 6.2.1

206 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-121-US (CSR-51806) Section 8.1.1 Table 8.1.1-1

207 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-121-US (CSR-51806) Section 10.0

208 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-121-US (CSR-51806) Section 14.0 Supportive Table ST 8-1

209 eCTD initial US NDA 22-247, 5.3.5.4, Bazedoxifene Acetate, Study 3068A1-112-EU (CSR-43639) Section 7.2, Table 7.2-1

210 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6.5.1.4

211 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.4, Bazedoxifene Acetate, Section 2.4.4.4.1.1

212 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6.5.2.2

213 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.4, Bazedoxifene Acetate, Section 2.4.4,.4.2.1

214 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6,5.2.2

215 eCTD initial US NDA 22-247, 4.2.3.4.1, RPT-49489

216 eCTD initial US NDA 22-247, 4.2.3.4.1, RPT-48465, Table 5

217 eCTD initial US NDA 22-247, 4.2.1.1, RPT-46440

218 eCTD initial US NDA 22-247, 4.2.3.4.1, RPT-51760, Table 9

219 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6.4.1.1

220 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6.4.1.2

221 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6.4.1.3

222 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6.4.2.1

223 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.4, Bazedoxifene Acetate, Section 2.4.4.5.1

224 eCTD initial US, NDA 22-247, 2.6.6, Bazedoxifene Acetate, Section 2.6.6.6.1.1.2

225 eCTD initial US, NDA 22-247, 4.2.1.1, RPT-68443, Section 5.0

226 eCTD initial US, NDA 22-247, 4.2.1.1, RPT-68443, Section 6.0

227 eCTD initial US, NDA 22-247, 4.2.1.1, GTR-35197, Section 3.0

228 eCTD initial US, NDA 22-247, 4.2.1.1, RPT-46970, Section 4.0

229 eCTD initial US, NDA 22-247, 4.2.1.1, GTR-34887, Section 3.0

230 eCTD initial US, NDA 22-247, 4.2.1.1, RPT-59139, Section 5.0

231 eCTD initial US, NDA 22-247, 4.2.1.1, RPT-73139, Section 5.0

232 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Kharode Y, Bodine PVN, Miller CP, Lyttle CR and Komm BS (2008) The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene , with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. Endocrinology. 149:6084-6091

233 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Berrodin TJ, Chang KCN, Komm BS, Freedman LP and Nagpal S (2009) Differential biochemical and cellular actions of Premarin estrogens: Distinct pharmacology of bazedoxifene-conjugated estrogens combination. Molecular Endocrinology. 23:74-85

234 eCTD initial US NDA 22-247, 5.4, Peano B, Crabtree J, Komm BS, Harris HA, Winneker R (2009) Effects of various MSREs with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. Endocrinology in press

235 eCTD initial US NDA 22-247, 4.2.1.1, RPT-68444, Section 5.4

236 eCTD CTD US, NDA 22-247, 2.3.P.1, Section 1.0

237 eCTD initial US NDA 22-247, 2.3.P.8, Section 1.1

238 Conjugated estrogens/bazedoxifene Clinical Overview to support the update of CDS based on the results of a phase I clinical drug drug interaction study; October 2017

239. Conjugated estrogens/bazedoxifene Clinical Overview to re-assess Adverse Drug Reactions Frequencies and Categories for Fixed-Dose Combination Conjugated Estrogens/Bazedoxifene and the Conjugated Estrogens and Bazedoxifene Monotherapy components in the Core Data Sheet; March 2015