

ESTRÓGENOS CONJUGADOS BAZEDOXIFENO

DUAVIVE® PARA LOS SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA

Encontrarle un lugar en la terapéutica provoca sofocos

Indicaciones

Síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas para las que no resulte apropiada una terapia con progestágenos. La experiencia en mayores de 65 años es limitada.

Mecanismo de acción

Combinación de estrógenos conjugados y bazedoxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM). El grupo terapéutico es G03CC: Estrógenos combinaciones con otros fármacos y el código de principio activo G03CC07: Estrógenos conjugados y bazedoxifeno.

Los estrógenos conjugados sustituyen la pérdida de la producción de estrógenos en las mujeres menopáusicas y alivian los síntomas vasomotores derivados. A su vez, favorecen el crecimiento del endometrio, aumentando el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. La incorporación de bazedoxifeno, antagonista de los receptores estrogénicos en el útero, reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, derivado del uso de estrógenos en las mujeres con útero intacto.

Posología y forma de administración

La dosis recomendada es un comprimido (0,45 mg/20 mg) una vez al día. Para el inicio y la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe utilizar durante el menor tiempo posible.

Eficacia clínica

No hay ensayos comparativos en fase III frente a estrógenos/progestágenos, tratamiento de elección de los síntomas de la menopausia. El único ensayo en el que la variable principal era la reducción del número de sofocos (SMART2) se realizó frente a placebo, durante 12 semanas, observándose una reducción significativa tanto del número medio de sofocos moderados-intensos (-7,63 para estrógenos/bazedoxifeno vs. -4,92 placebo; con unos valores de basales de 10 sofocos/día) como de la puntuación de la gravedad (-0,87 vs. -0,26 respectivamente, con un nivel basal de puntuación de gravedad de 2,3 sobre un máximo de 3).

En el tratamiento de la atrofia vaginal, no se ha comparado con el tratamiento de elección, los estrógenos tópicos a bajas dosis. Se establecieron cuatro variables combinadas para valorar la eficacia en la atrofia vulvo-vaginal.

En el ensayo clínico SMART3, se observó en las pacientes tratadas con estrógenos/bazedoxifeno un incremento estadísticamente significativo frente a placebo del porcentaje de células vaginales superficiales y una disminución estadísticamente significativa en las células parabasales, en la semana 12. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el descenso del pH vaginal ni en la mejora de los síntomas más molestos, por lo que no se considera un resultado clínicamente relevante.

Seguridad

Reacciones adversas

El efecto adverso que se notificó con mayor frecuencia fue el dolor abdominal, que afectó a más del 10% de las pacientes de los ensayos clínicos. Otros efectos adversos frecuentes fueron candidiasis vulvovaginal, estreñimiento, diarrea, náuseas, espasmos musculares, elevación de triglicéridos, cefalea, artralgia, mialgia, dolor de espalda y de extremidades, nasofaringitis y gripe.

Se realizaron dos ensayos para estudiar la seguridad endometrial, los estudios SMART 1 y 5, y en ambos se observaron casos de hiperplasia endometrial. El estudio SMART 1 no cumplió las normas de buena práctica clínica debido al manejo inadecuado de la información de las biopsias endometriales y en el SMART 5 se notificaron 12 resultados dudosos acerca de la seguridad endometrial por ausencia de biopsias y/o ecografía transvaginal en esos pacientes. A pesar de estas deficiencias, el fármaco fue aprobado por la EMA, pero debido a que la seguridad endometrial a largo plazo es desconocida, se incluyó en el plan de gestión de riesgos.

Tanto los estrógenos conjugados como el bazedoxifeno producen eventos tromboembólicos. En los ensayos clínicos no se ha mostrado un aumento del riesgo tromboembólico ni de los eventos cardiovasculares respecto a placebo, pero la duración de los ensayos fue corta (máximo 2 años) y únicamente 850 mujeres recibieron la dosis autorizada. Motivo por el que ambos efectos se han incluido también en el plan de gestión de riesgos de la EMA.

Seguridad en poblaciones especiales: los datos en mujeres mayores de 65 años son escasos. No se ha estudiado el uso de estrógenos/bazedoxifeno en pacientes mayores de 75 años, con insuficiencia hepática o renal, ni en menopausia prematura.



FICHA DE EVALUACIÓN
TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es

@BITNavarra

RESUMEN

La combinación de estrógenos/bazedoxifeno está autorizada para el tratamiento de los síntomas del déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas con intolerancia a los progestágenos.

No se ha comparado directamente con estrógenos/progestágenos. Los ensayos pivotaes fueron controlados con placebo, obteniendo un beneficio frente a placebo de una reducción de casi 3 sofocos moderados-intensos al día.

El perfil de seguridad a largo plazo es desconocido debido a la corta duración de los ensayos, encontrándose dentro del plan de gestión de riesgos la seguridad endometrial, tromboembólica y cardiovascular. El efecto adverso más frecuente es el dolor abdominal (10%).

CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

Estradiol 75 mcg Parche 24 h + medroxiprogesterona 10 mg comp		5,69
Estradiol 75 mcg Parche 24 h + progesterona 100 mg comp		9,26
EC (0,625 mg) Comp + medroxiprogesterona 10 mg comp		22,14
EC (0,625 mg) Comp + progesterona 100 mg comp		25,71
EC/BZA 0,45/20 mg comp		34,41

Tres miembros del Comité de la EMA (Alemania, Francia y República Checa) se posicionaron en contra de la autorización de este medicamento, por considerar que el balance beneficio/riesgo era negativo. Principalmente debido a que la seguridad endometrial no ha sido bien evaluada, la ausencia de datos a largo plazo y la inexistencia de datos con estrógenos/bazedoxifeno en el subgrupo de pacientes intolerantes a los progestágenos.

Contraindicaciones

Su uso está **contraindicado** en mujeres con antecedentes de cáncer de mama u otros tumores malignos vinculados a los estrógenos (cáncer endometrial); sangrado genital sin diagnosticar; hiperplasia endometrial sin tratar; presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso, de enfermedad tromboembólica arterial, o de hepatopatía; mujeres en edad fértil y porfiria.

De igual modo, en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Sólo se debe iniciar el tratamiento si los síntomas afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios con una periodicidad mínima anual, y únicamente se debe proseguir el tratamiento si el beneficio supera al riesgo.

Las mujeres en tratamiento con este fármaco no deben tomar progestágenos, otros estrógenos ni moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

No hay datos de utilización en el tratamiento de la menopausia prematura.

Utilización en situaciones especiales

Insuficiencia renal: No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda.

Insuficiencia hepática: No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con

insuficiencia hepática, por lo que está contraindicado su uso.

Edad avanzada: No se ha estudiado en mujeres de más de 75 años y en mayores de 65 años la experiencia es limitada. De acuerdo con los datos disponibles no es necesario ajustar la dosis según la edad.

Interacciones

Estrógenos conjugados

El uso concomitante de inductores enzimáticos, como anticonvulsivantes, antiinfecciosos o preparados que incluyan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar el metabolismo de los estrógenos.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de los estrógenos puede reducir su efecto y provocar cambios en el perfil del sangrado uterino.

Bazedoxifeno

El uso concomitante de inductores enzimáticos, tales como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, puede aumentar el metabolismo del bazedoxifeno y provocar un descenso de las concentraciones sistémicas de dicho fármaco. La reducción de la exposición al bazedoxifeno puede estar asociada a un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Si se produce sangrado intermenstrual u oligometrorragia tras un tiempo de tratamiento, o persiste una vez interrumpido éste, se debe investigar el origen, que puede incluir una biopsia endometrial para descartar una neoplasia maligna de endometrio.

Ritonavir y nelfinavir tienen capacidad para actuar como inhibidores potentes pero muestran propiedades inductoras cuando se emplean de forma concomitante con hormonas esteroideas.

Lugar en la terapéutica

Estrógenos/bazedoxifeno es una nueva asociación para el abordaje terapéutico de los síntomas asociados a la menopausia. El

tratamiento debe individualizarse según la intensidad de los síntomas, la edad, el riesgo cardiovascular, de cáncer de mama y endometrio, y de tromboembolismo, además de tener en cuenta la presencia de útero, para asociar progestágenos o no en caso de histerectomía, al tratamiento con estrógenos. El beneficio de la terapia hormonal sustitutiva superó los riesgos en mujeres menores de 60 años con un tiempo de evolución de la menopausia menor a 10 años.

Es una opción terapéutica para los síntomas vasomotores solamente en mujeres postmenopáusicas con útero en las que no resulte apropiada la terapia con estrógenos/progestágenos o presenten intolerancia a los progestágenos.

Presenta como única posible ventaja frente a los mismos la amenorrea y como inconveniente la incertidumbre del riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio a largo plazo. El tratamiento de elección de la atrofia vulvo-vaginal son los estrógenos tópicos a bajas dosis, la asociación evaluada no demostró eficacia en variables clínicamente relevantes por lo que no se recomendaría en esta indicación.

Respecto al coste, es un 25% más caro que estrógenos/progestágenos.

Por tanto, estrógenos/bazedoxifeno no supone un avance terapéutico y su uso quedaría únicamente relegado al tratamiento de síntomas vasomotores moderados-intensos en mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con útero intolerantes a progestágenos, asumiendo las incertidumbres existentes en cuanto a seguridad.

Presentaciones

Duavive® (0,45 mg/20 mg) 28 comprimidos (34,41€)

Bibliografía

Ficha basada en el [Informe de posicionamiento terapéutico sobre estrógenos conjugados/bazedoxifeno](#).