

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 0,45 mg конюгирани естрогени (conjugated oestrogens) и базедоксифенов ацетат, еквивалентен на 20 mg базедоксифен (bazedoxifene).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 96,9 mg захароза (включва 0,7 mg захароза под формата на захарозен монопалмитат), 62,9 mg лактоза (под формата на монохидрат), 0,2 mg течен малтитол, 0,0176 mg глюкоза и 0,0088 mg сорбитол

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Розова таблетка с изменено освобождаване с овална форма, с размер 12 mm, с отпечатан надпис „0.45/20“ от едната страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

DUAVIVE е показан за лечение на симптоми на естрогенен дефицит при жени в постменопауза, с матка (с изминали най-малко 12 месеца от последния мензис), за които лечението със съдържащи прогестин лекарствени продукти не е подходящо.

Опитът от лечение на жени на възраст над 65 години е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При започване и продължаване на лечението на симптоми на постменопауза трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък период от време (вж. точка 4.4).

Препоръчителната доза е 0,45 mg конюгирани естрогени (КЕ) и 20 mg базедоксифен (БЗА), приети под формата на една перорална таблетка веднъж дневно.

При пропуснат прием на таблетка, забравената таблетка трябва да се приеме веднага щом пациентът си спомни. След това лечението трябва да продължи по обичайния начин. Ако е била пропусната повече от една таблетка, трябва да се вземе само последната забравена таблетка, а пациентът не трябва да взема двойна доза, за да компенсира пропуснатите таблетки.

Специални популации

Старческа възраст

КЕ/БЗА не е проучван при жени на възраст над 75 години. На базата на наличните данни не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2). Опитът от лечение на

жени на възраст над 65 години е ограничен.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на КЕ/БЗА не е оценявана при пациенти с бъбречно увреждане. Поради това не се препоръчва употребата им при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на КЕ/БЗА при пациенти с чернодробно увреждане не са оценени. Употребата им при тази популация е противопоказана (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на КЕ/БЗА в педиатричната популация.

Начин на приложение

Перорално приложение

КЕ/БЗА може да се приеме по всяко време на деня, независимо от храненето (вж. точка 5.2).
Таблетките трябва да се гълтат цели.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Установен рак на гърдата, съмнение или анамнеза за рак на гърдата
- Установени, минали естроген-зависими злокачествени тумори или съмнение за такива (напр. рак на ендометриума)
- Недиagnostицирано генитално кървене
- Нелекувана хиперплазия на ендометриума
- Настояща или минала анамнеза за венозна тромбоемболия (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и тромбоза на ретиналната вена)
- Известни тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин, вж. точка 4.4)
- Настояща или минала анамнеза за артериално тромбоемболично заболяване (напр. миокарден инфаркт, инсулт)
- Остро чернодробно заболяване или анамнеза за чернодробно заболяване, докато чернодробните функционални показатели не са нормализират
- КЕ/БЗА не трябва да се приема от жени с детероден потенциал или жени, които кърмят (вж. точки 4.6 и 5.3)
- Порфирия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на симптомите на постменопауза КЕ/БЗА трябва да се започне, само когато тези симптоми повлияват неблагоприятно качеството на живот. Във всички случаи е необходимо поне веднъж годишно да се извършва внимателна оценка на рисковете и ползите, като лечението трябва да продължи, само докато ползите надвишават рисковете.

Жените, приемащи КЕ/БЗА, не трябва да приемат прогестини, допълнителни естрогени или селективни модулатори на естрогенните рецептори (СМЕР).

DUAVIVE (КЕ/БЗА) не е проучван за лечение на преждевременна менопауза.

Медицински прегледи/проследяване

Преди започване или подновяване на лечението с КЕ/БЗА трябва да се снесе подробна лична и фамилна анамнеза. Физикалният преглед (включващ тазовите органи и гърдите) трябва да е съобразен с данните от анамнезата и с противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението се препоръчва да се извършват редовно контролни прегледи с честота и обхват, съобразени с индивидуалните особености на пациентката. Жените трябва да бъдат посъветвани кои промени в гърдите трябва да съобщават на своя лекар или медицинска сестра (вж. „Рак на гърдата” по-долу). Трябва да се извършват изследвания, включително подходящи образни изследвания, например мамография, в съответствие с одобрените към момента скринингови практики, модифицирани според индивидуалните клинични нужди на пациента.

Състояния, които се нуждаят от проследяване

Ако някои от следните състояния съществуват в момента, съществували са в миналото и/или са се влошили по време на бременност или при предшестващо хормонално лечение, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Трябва да се има предвид, че тези състояния може да рецидивират или да се влошат по време на лечението с КЕ/БЗА, по-конкретно:

- Лейомиома (фиброиди на матката) или ендометриоза
- Рискови фактори за тромбоемболично нарушение (вж. по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост от първа степен за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- Захарен диабет със или без засягане на съдовете
- Холелитиаза
- Мигрена или (тежко) главоболие
- Системен лупус еритематодес
- Анамнеза за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно спиране на лечението

Лечението трябва да бъде спряно, в случай че се установят противопоказания (напр. венозна тромбоемболия, инсулт и бременност), както и в следните ситуации:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значимо повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се главоболие от мигренозен тип

Хиперплазия и карцином на ендометриума

При жени с интактна матка рискът от хиперплазия и карцином на ендометриума нараства при самостоятелно прилагане на естрогени за продължителни периоди от време. Съобщеното нарастване на риска от рак на ендометриума при самостоятелно прилагане на естрогени варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с риска при лица, които не използват естрогени, в зависимост от продължителността на лечението и дозата на естрогените. След спиране на лечението рискът може да остане повишен в продължение на най-малко 10 години. Жените, приемащи КЕ/БЗА, не трябва да вземат допълнителни естрогени, тъй като това може да повиши риска от хиперплазия на ендометриума и от карцином на ендометриума.

Добавянето на базедоксифен в КЕ/БЗА намалява риска от хиперплазия на ендометриума, която може да е предшественик на карцином на ендометриума.

По време на лечението може да възникне вагинално кървене и зацапване между циклите. Ако вагиналното кървене или зацапването между циклите възникне известно време след започване на лечението или продължава след спиране на лечението, причината за него трябва да се изследва, като това може да включва ендометриална биопсия за изключване на злокачествено заболяване на ендометриума.

Рак на гърдата

Като цяло доказателствата показват повишаване на риска от рак на гърдата при жени, провеждащи ХЗТ само с естрогени, което зависи от продължителността на приема на ХЗТ.

Проучването Инициатива за здравето на жената (Women's Health Initiative -WHI) установява, че липсва повишаване на риска от рак на гърдата при хистеректомирани жени, които са на лечение само с естрогени.

Обсервационни проучвания съобщават предимно за малко нарастване на риска от поставяне на диагнозата рак на гърдата при потребители, прилагащи терапия само с естроген, което е по-малко от установеното при пациентите, приемащи комбинации от естрогени и прогестагени (вж. точка 4.8).

Резултатите от обширен метаанализ показват, че след спиране на лечението увеличавеният риск ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане до изходното ниво, зависи от продължителността на предходно използване на ХЗТ. Когато ХЗТ е приемана в продължение на повече от 5 години, рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години.

Обсервационно проучване със средно време на проследяване 22 месеца показва, че рискът от рак на гърдата при потребителите на КЕ/БЗА може да е в същия диапазон като при потребителите на комбинирана хормонална естроген-прогестаген терапия. Дългосрочният ефект на КЕ/БЗА върху риска от рак на гърдата остава неизвестен (вж. точка 5.1).

Рак на яйчника

Ракът на яйчника се наблюдава много по-рядко от рака на гърдата.

Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи хормонозаместваща терапия (ХЗТ) само с естроген, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема.

Някои други проучвания, включително изпитването WHI, предполагат, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-малък риск (вж. точка 4.8).

Ефектът на КЕ/БЗА върху риска от рак на яйчника не е известен.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

В условията на клинични изпитвания с продължителност до 2 години при жени в постменопауза, приемащи КЕ/БЗА, се съобщава за случаи на ВТЕ (вж. точка 4.8). В случай на възникване или съмнение за ВТЕ, лечението с КЕ/БЗА трябва веднага да бъде спряно.

СМЕР (включително базедоксифен) и естрогените поотделно повишават риска от ВТЕ (вж. точка 4.8).

Хормоналната терапия е свързана с повишаване на риска от развитие на ВТЕ с 1,3-3 пъти. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година от хормонозаместителната терапия (ХЗТ), отколкото в по-късен период (вж. точка 4.8).

При пациенти с известни тромбофилни състояния има повишен риск от ВТЕ и хормоналната

терапия може да допринесе още към този риск. КЕ/БЗА е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична операция, продължително обездвижване, затлъстяване (индекс на телесна маса $> 30 \text{ kg/m}^2$), бременност/следродилен период, системен лупус еритематозес (СЛЕ) и рак. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени за поява на ВТЕ. Както при всички пациенти в постоперативен период, трябва да се обмислят превантивни мерки за предотвратяване на ВТЕ след хирургична операция. Ако след елективна хирургична операция се очаква продължително обездвижване, препоръчва се временно спиране на КЕ/БЗА 4 до 6 седмици преди операцията. Лечението не бива да се започва отново, докато жената не е напълно раздвижена. Наред с това, приемащите КЕ/БЗА жени трябва да бъдат посъветвани да се раздвижват периодично по време на пътувания, включващи продължително обездвижване.

На жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с роднина от първа степен с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи скрининг след внимателно консултиране на пациента относно ограниченията му (чрез скрининг се идентифицират само част от тромбофилните нарушения). Хормоналната терапия е противопоказана при установен тромбофилен дефект, който не е свързан с тромбоза при членове на семейството, или ако дефектът е „тежък“ (напр. дефицит на антитромбин, на протеин S или на протеин C, или ако е комбинация от дефекти).

При жените, които вече провеждат дългосрочно антикоагулантно лечение, трябва внимателно да се обмислят ползите и рисковете от прилагането на хормонална терапия.

При възникване на ВТЕ или съмнение за ВТЕ след започване на терапията, лечението с КЕ/БЗА трябва веднага да бъде спряно. Жените трябва да бъдат инструктирани незабавно да се свържат със своя лекар, ако забележат потенциални симптоми на тромбоемболия (напр. болезнено подуване на крак, внезапна болка в гръдния кош, диспнея).

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Липсват данни от рандомизирани контролирани изпитвания относно предпазване от миокарден инфаркт при жени със или без съществуваща ИБС, които са лекувани със самостоятелно прилагани естрогени. Данни от рандомизирани контролирани проучвания не установяват повишаване на риска от ИБС при хистеректомирани жени, лекувани със самостоятелно приложени естрогени.

Исхемичен инсулт

Терапията със самостоятелно прилагане на естрогени е свързана с повишаване до 1,5 пъти на риска от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето, изминало след настъпването на менопаузата. Тъй като рискът от инсулт преди започване на лечението обаче е в силна зависимост от възрастта, общият риск от инсулт при жени на хормонална терапия нараства с възрастта (вж. точка 4.8).

Обсервационно проучване със средно време на проследяване 10-11 месеца показва, че рискът от инсулт при потребителите на КЕ/БЗА може да е в същия диапазон като при потребителите на комбинирана хормонална естроген-прогестаген терапия. Дългосрочният ефект на КЕ/БЗА върху риска от инсулт остава неизвестен (вж. точка 5.1).

В случай на възникване или съмнение за инсулт, лечението с КЕ/БЗА трябва веднага да бъде спряно (вж. точка 4.3).

Други състояния

- Естрогените може да причинят задръжка на течности, поради което пациентите с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да бъдат внимателно проследявани по

- време на лечение с КЕ/БЗА.
- Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност трябва да бъдат внимателно проследявани, тъй като се очаква нивото на циркулиращата естрогенна компонента на КЕ/БЗА да е повишено. Не се препоръчва употребата му при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).
 - Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с естрогени, тъй като при лечение с естрогени на пациенти с такова състояние има съобщения за редки случаи на голямо повишаване на плазмените триглицериди, довело до панкреатит. КЕ/БЗА не е проучван при жени с нива на триглицеридите на изходно ниво $>300 \text{ mg/dl}$ ($>3,4 \text{ mmol/l}$). В клинични изпитвания с продължителност до 2 години КЕ/БЗА е свързан с повишаване на концентрацията на серумните триглицериди, в сравнение с изходно ниво, с приблизително 16% на 12-тия месец и с 20% на 24-тия месец. Затова трябва да се обмисли ежегодно проследяване на серумните нива на триглицеридите.
 - КЕ/БЗА не е проучван при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 5.2) или с анамнеза за холестатична жълтеница. Естрогените може да се метаболизират недостатъчно при жени с нарушена чернодробна функция. При жени с анамнеза за холестатична жълтеница, свързана с употреба на естрогени в миналото, или с бременност, трябва да се действа с повишено внимание, като в случай на рецидив, лечението с КЕ/БЗА трябва да се спре.
 - Съобщава се за нарастване с 2 до 4 пъти на риска от заболяване на жлъчния мехур, налагащо хирургично лечение, при жени в постменопауза, получаващи естрогени (вж. точка 4.8). Пациентите, лекувани с КЕ/БЗА, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци на развитие на заболяване на жлъчния мехур.
 - Естрогените повишават тиреоид-свързващия глобулин (thyroid binding globulin - TBG), което води до повишаване на общото количество на циркулиращия тиреоиден хормон, измерен чрез свързания с протеините йод (protein-bound iodine - PBI), на нивата на T4 (чрез колона или радиоимунологичен тест), или на нивата на T3 (чрез радиоимунологичен тест). Поемането на T3 от смола намалява, което отразява повишения TBG. Концентрациите на свободен T4 и свободен T3 остават непроменени. Възможно е повишаване на серумните нива на други свързващи протеини, т.е. кортикоид-свързващия глобулин (corticoid binding globulin - CBG), свързващия половите хормони глобулин (sex-hormone-binding globulin - SHBG), което води съответно до повишена циркулация на кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободни или биологично активни хормони остават непроменени. Възможно е повишаване на други плазмени протеини (ангиотензин/ренинов субстрат, алфа-1 антитрипсин, церулоплазмин).

Лечението с естрогени не води до подобряване на когнитивната функция. Съществуват някои доказателства за повишен риск от вероятна деменция при жени, които започват употребата на непрекъсната терапия със самостоятелно прилагане на естрогени на възраст над 65 години.

Ефектът на КЕ/БЗА върху риска от деменция не е известен.

Съдържание на помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза, захароза, глюкоза (в полидекстрозата и течния малтитол) и сорбитол (в полидекстрозата).

Лактоза, захароза и глюкоза

Пациенти с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит, непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол, който може да окаже влияние върху

бионаличността на други едновременно прилагани лекарствени продукти. Трябва да се вземе предвид адитивният ефект на всички източници на сорбитол – от други едновременно прилагани лекарствени продукти и хранителни източници.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Резултатите от клинично проучване за взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“, проведено с КЕ/БЗА, както и от проучвания за взаимодействията при монотерапия с КЕ или базедоксифен, са представени накратко по-долу.

Конюгирани естрогени

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че естрогените се метаболизират частично от цитохром Р450 ензимите, включително СYP3A4. Въпреки това в клинично проучване за лекарствени взаимодействия многократното прилагане на 200 mg итраконазол – силен инхибитор на СYP3A4, приложен с единична доза КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg, оказва минимално влияние върху фармакокинетиката на КЕ (измерена чрез естрон и еквилин) и на базедоксифен.

Метаболизмът на естрогените може да се повиши при едновременно приложение на вещества, за които е известно, че индуцират лекарствометаболизиращите ензими, като например антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекcioзни средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Ритонавир и нелфинавир, въпреки че са познати като мощни инхибитори, действат обратно, като проявяват индуциращи свойства, когато се прилагат едновременно със стероидни хормони. Билкови препарати, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да индуцират метаболизма на естрогените. От клинична гледна точка повишеният метаболизъм на естрогените може да доведе до намаляване на ефекта и промени в профила на маточното кървене.

Ефект на ХЗТ с естрогени върху други лекарствени продукти

Доказано е, че съдържащите естрогени хормонални контрацептиви понижават значително плазмените концентрации на ламотрижин, когато се прилагат едновременно, поради индукция на глюкурониране на ламотрижин. Това може да намали контрола на припадъците. Въпреки че потенциалното взаимодействие между хормонозаместителната терапия и ламотрижин не е проучено, очаква се, че съществува подобно взаимодействие, което може да доведе до намаляване на контрола на припадъците при жени, които приемат и двата лекарствени продукта едновременно.

Базедоксифен

Метаболизмът на базедоксифен може да се повиши при едновременно приложение на вещества, за които е известно, че индуцират уридиндифосфат глюкуронилтрансферазите (UGT), като например рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин, което потенциално да доведе до намалена системна концентрация на базедоксифен. Намаляването на експозицията на базедоксифен може да бъде свързано с повишен риск от хиперплазия на ендометриума (вж. точка 4.4).

Базедоксифен не се подлага или се подлага в ниска степен на цитохром Р450 (СYP)-медиран метаболизъм. Базедоксифен не индуцира и не инхибира активността на основните СYP изоензими и е малко вероятно да взаимодейства с едновременно прилагани лекарствени продукти чрез СYP-медиран метаболизъм.

Няма значими фармакокинетични взаимодействия между базедоксифен и следните лекарствени продукти: ибупрофен, аторвастатин и азитромицин или антиациди, съдържащи алуминиев и магнезиев хидроксид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

КЕ/БЗА е предназначен за употреба само при жени в постменопауза и е противопоказан при жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.3). Няма данни от приложение на КЕ/БЗА при бременни жени. Ако по време на лечение с КЕ/БЗА пациентката забременее, приложението му трябва да се спре незабавно.

Резултатите от повечето проведени до момента епидемиологични проучвания, касаещи случайна фетална експозиция на естрогени, показват липса на тератогенни или фетотоксични ефекти.

При проучвания при зайци базедоксифен, приложен като монотерапия, показва репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

Кърмене

КЕ/БЗА е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали базедоксифен се екскретира в кърмата. Измерими количества естрогени са идентифицирани в кърмата на майки, получаващи КЕ. Установено е, че прилагането на естрогени на жени, които кърмят, води до намаляване на количеството и качеството на кърмата.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни, за да се оценят ефектите на комбинацията КЕ/БЗА върху репродуктивните функции.

Проучвания при плъхове с базедоксифен показват наличие на нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

КЕ/БЗА повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

В клинични изпитвания с базедоксифен като монотерапия се съобщава за сомнолентност като нежелана реакция и пациентите би трябвало да бъдат посъветвани относно потенциалния ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

При пациенти, получаващи базедоксифен като монотерапия, в постмаркетинговия период се съобщава за зрителни симптоми, като нарушение на зрителната острота или замъглено зрение. При поява на такива симптоми пациентите трябва да избягват да шофират или да извършват работа с машини, която изисква точно зрително възприятие, до отзвучаване на симптомите или докато бъдат посъветвани от лекар, че е безопасно да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция е коремна болка, която се появява при повече от 10% от пациентите в клиничните изпитвания.

Рядко могат да настъпят сериозни венозни тромбоемболични събития (под 1 случай на 1 000 пациенти).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции, наблюдавани с КЕ/БЗА (n = 3 168) в плацебо-контролирани клинични изпитвания. Нежеланите реакции са разпределени в категории, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$).

Системо-органен клас	Честота на възникване на нежелани реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Вулвовагинална кандидоза		
Съдови нарушения				Венозни тромбоемболични събития (включващи белодробен емболия, тромбоза на ретиналната вена, дълбока венозна тромбоза и тромбофлебит)
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Констипация, диария, гадене		
Хепатобиларни нарушения			Холецистит	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми		
Изследвания		Повишени триглицериди в кръвта		

Описание на избрани нежелани реакции

Риск от рак на гърдата

Рискът от рак на гърдата, свързан със самостоятелното прилагане на естрогени, е представен от няколко изпитвания. Повишаването на риска при участниците, прилагащи терапия само с естрогени, е по-малко от това, което се наблюдава при хората, които прилагат лечение с комбинации от естроген и прогестаген. Нивото на риск зависи от продължителността на употребата (вж. точка 4.4). Представени са оценки на абсолютния риск въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано плацебо-контролирано изпитване - Инициатива за здравето на жената (Women Health Initiative - WHI) и най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания.

Проучване WHI в САЩ, рамо само на естрогени (oestrogen therapy - ET) – допълнителен риск от рак на гърдата след употреба в продължение на 5 години

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1 000 жени в рамото на плацебо в продължение на 5 години	Относителен риск и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 потребители на ET за 5 години (95% ДИ)
Само КЕ			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

*Проучването WHI при жени без матка, което не показва повишаване на риска от рак на гърдата

Най-обширният метаанализ на проспективни епидемиологични проучвания

Изчислен допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 лица, които никога не са използвали ХЗТ за период от 5 години (50—54 години)*	Относителен риск	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ след 5 години
Само естроген			
50	13,3	1,2	2,7

* Взети от честотите на изходно ниво в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

Оценка на допълнителния риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Заболеваемост на 1 000 лица, които никога не са използвали ХЗТ за период от 10 години (50—59 години)*	Относителен риск	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемащи ХЗТ след 10 години
Само естроген			
50	26,6	1,3	7,1

* Взети от честотите на изходно ниво в Англия през 2015 г. при жени с ИТМ 27

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

Риск от рак на ендометриума

Жени в постменопауза с матка

Рискът от рак на ендометриума е около 5 на 1 000 жени с матка, които не използват ХЗТ.

При жени с матка прилагането на ХЗТ само с естрогени не се препоръчва, защото повишава риска от рак на ендометриума (вж. точка 4.4). В зависимост от продължителността на самостоятелното прилагане на естрогени и от дозата на естрогените повишаването на риска от рак на ендометриума според епидемиологичните проучвания варира между 5 и 55 допълнителни случая, диагностицирани на всеки 1 000 жени на възраст от 50 до 65 години.

КЕ/БЗА съдържа базедоксифен, който намалява риска от хиперплазия на ендометриума, която може да възникне при самостоятелното прилагане на естрогени (вж. точка 4.4). Хиперплазията на ендометриума може да бъде прекурсор на рака на ендометриума.

Рак на яйчника

Прилагането на ХЗТ само с естроген е свързано с леко повишен риск да бъде диагностициран рак на яйчника (вж. точка 4.4).

Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания, показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, това води до около 1 допълнителен случай на 2 000 лекувани. При жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, би имало около 2 на 2 000 жени диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.

Риск от венозна тромбоемболия

В изпитването на базедоксифен при лечение на остеопороза (средна възраст = 66,5 години) честотата на ВТЕ на 1 000 пациентогодини за 3-годишен период от проучването е 2,86 в групата на базедоксифен (20 mg) и 1,76 в групата на плацебо, а за целия 5-годишен период от проучването е 2,34 в групата на базедоксифен 20 mg и 1,56 в групата на плацебо. След 7 години честотата на ВТЕ на 1 000 пациентогодини е 2,06 в групата на базедоксифен 20 mg и 1,36 в групата на плацебо.

Известно е, че естрогените повишават риска от ВТЕ (вж. точка 4.4). Появата на такава реакция е по-вероятна през първата година от лечението. Данните от най-голямото рандомизирано изпитване са представени накратко по-долу:

Проучване WHI - рамо само на естрогени (oestrogen therapy - ET) – допълнителен риск от ВТЕ след употреба в продължение на 5 години

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1 000 жени в рамото на плацебо в продължение на 5 години	Относителен риск и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 лекувани с ET
Перорален естроген – самостоятелно*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*проучване при жени без матка

Риск от исхемичен инсулт

Терапията със самостоятелно прилагане на естрогени е свързана с повишаване до 1,5 пъти на относителния риск от исхемичен инсулт. Относителният риск не зависи от възрастта или от продължителността на лечението, но тъй като рискът на изходно ниво е в силна зависимост от възрастта, общият риск от инсулт при жените на естрогенна терапия ще нараства с възрастта (вж. точка 4.4). Допълнителният риск от исхемичен инсулт за петгодишен период на прилагане е оценен в най-голямото рандомизирано изпитване при жени без матка (WHI) на възраст 50-59 години.

Обединени резултати от проучванията WHI – допълнителен риск от исхемичен инсулт* след употреба в продължение на 5 години

Възрастов диапазон (години)	Честота на 1 000 жени в рамото на плацебо в продължение на 5 години	Относителен риск и 95% ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 потребители на ХЗТ за 5 години
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*не е правено разграничаване между исхемичен и хеморагичен инсулт.

Нежелани реакции, съобщени при KE и/или базедоксифен като монотерапия

Нежеланите реакции са разпределени в следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, наблюдавани при КЕ като монотерапия.

Системо-органен клас	Честота на възникване на нежелани реакции			
	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		Вагинит		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Потенциране на растежа на доброкачествен менингиом; фиброкистозна болест на гърдата	Нарастване на чернодробни хемангиоми
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	Ангиедем, анафилактични /анафилактоидни реакции; уртикария	
Нарушения на метаболизма и храненето			Непоносимост към глюкоза	Обостряне на порфирия; хипокалциемия (при пациенти със заболявания, предразполагащи към тежка хипокалциемия)
Психични нарушения		Деменция; депресия; променено настроение; промени в либидото	Раздразнителност	
Нарушения на нервната система		Мигрена; главоболие; замаяване; нервност	Обостряне на епилепсия	Обостряне на хорея
Нарушения на очите		Непоносимост към контактни лещи		
Сърдечни нарушения			Миокарден инфаркт	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Обостряне на астма	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене	Панкреатит; исхемичен колит; повръщане	

Системо-органен клас	Честота на възникване на нежелани реакции			
	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	Хирзуитизъм; обрив; пруритус; хлоазма		Еритема мултиформе; еритема нодозум
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия; крампи на краката			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка, чувствителност, уголемяване, секреция, левкорей от гърдите	Промяна в цервикалните екстропион и секреция	Болка в областта на таза	
Изследвания	Промени в телесното тегло (повишаване или намаляване)			Повишаване на кръвното налягане

Нежелани реакции, наблюдавани при базедоксифен като монотерапия

Системо-органен клас	Честота на възникване на нежелани реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		
Нарушения на нервната система		Сомнолентност		
Нарушения на очите			Тромбоза на ретиналната вена	Намалена зрителна острота, замъглено зрение, фотоопсия, дефект в зрителното поле, зрително увреждане, сухота в окото, оток на клепачите, блефароспазм, болка в окото и подуване на окото
Сърдечни нарушения				Палпитации
Съдови нарушения	Горещи вълни		Дълбока венозна тромбоза; повърхностен тромбофлебит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Белодробна емболия	
Стомашно-чревни нарушения		Сухота в устата		

Системо-органен клас	Честота на възникване на нежелани реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, обрив, пруритус		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми (включително крампи на краката)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток			
Изследвания		Повишени триглицериди в кръвта; повишена аланин аминотрансфераза; повишена аспартат аминотрансфераза		

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсва специфичен антидот. В случай на предозиране се препоръчват проследяване на пациента за каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно започване на подходящо симптоматично лечение.

Симптомите на предозиране на лекарствени продукти, които съдържат естрогени, при възрастни и деца могат да включват гадене, повръщане, болезненост на гърдите, замайване, коремна болка, сънливост/умора; при жените може да възникне кървене поради спиране на лечението.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система; естрогени, комбинации с други лекарства; АТС код: G03CC07

Механизъм на действие

КЕ/БЗА свързва КЕ със селективния модулатор на естрогенните рецептори (СМЕР) - БЗА, което се определя като тъканселективен естрогенен комплекс (tissue selective oestrogen complex - TSEC). Активните съставки на КЕ са основно сулфатните естери на естрон, еквилинови сулфати и 17 α / β -естрадиол. Те компенсират загубата на производство на естроген при жени в менопауза и облекчават симптомите на менопаузата. Тъй като естрогените спомагат за растежа на ендометриума, приложението им без антагонист повишава рискът от хиперплазия и рак на ендометриума. Добавянето на базедоксифен, който действа като антагонист на естрогенните рецептори в матката, значително понижава предизвикания от естрогените риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността на КЕ/БЗА е оценена при 4 868 жени в постменопауза, които са участвали в 5 проучвания фаза 3. От тях 1 585 жени са лекувани с КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg, а 1 241 жени са получавали плацебо. Направена е оценка на дългосрочна експозиция на КЕ/БЗА до 2 години; 3 322 жени са с експозиция на КЕ/БЗА в продължение на най-малко 1 година, а 1 999 жени са с експозиция в продължение на 2 години.

Облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит и кървене

Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението. В 12-седмично изпитване КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg значимо намалява броя и тежестта на горещите вълни в сравнение с плацебо на седмици 4 и 12.

В едно проучване се съобщава за аменорея при 97% от жените, приемали КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg в периода от 10-ти до 12-ти месец от лечението. Необичайно кървене и/или зацапване са съобщени в групата на КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg от 7% от жените през първите 3 месеца на лечение и от 3% от жените през 10-ти до 12-ти месец от лечението.

В друго проучване се съобщава за аменорея при 96% от жените, приемали КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg, в периода от 10-ти до 12-ти месец от лечението. Нередовно кървене и/или зацапване се съобщава в групата на КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg от при 8% от жените през първите 3 месеца и при 4% от жените в периода от 10-ти до 12-ти месец от лечението.

Плътност на гърдата

При 1-годишно лечение КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg показва промени в мамографската плътност на гърдата, подобни на тези при плацебо.

Риск от рак на гърдата

В обсервационно проучване при нови потребители от пет големи бази данни за застрахователни иски в САЩ със средно време на проследяване 22 месеца, честотата на случаите на рак на гърдата сред потребителите на КЕ/БЗА е 27,21/10 000 човекогодини (95% CI: 19,91; 34,51) на базата на 55 случая. Честотата на случаите на заболяване сред потребителите на комбинирана хормонална естроген-прогестаген терапия е 36,33/10 000 човекогодини (95% CI: 30,42; 42,24) на базата на 231 случая. Дългосрочният ефект на КЕ/БЗА върху риска от рак на гърдата остава неизвестен.

Риск от инсулт

В обсервационно проучване при нови потребители от пет големи бази данни за застрахователни иски в САЩ със средно време на проследяване 10-11 месеца честотата на случаите на инсулт сред потребителите на КЕ/БЗА е 14,04/10 000 човекогодини (95% CI: 1,03; 27,05) на базата на 15 случая. Честотата на случаите на заболяване сред потребителите на комбинирана

хормонална естроген-прогестаген терапия е 13,36/10 000 човекогодини (95% CI: 7,11; 19,61) на базата на 41 случая. Дългосрочният ефект на КЕ/БЗА върху риска от инсулт остава неизвестен.

Ефекти върху костната минерална плътност (КМП)

В 1-годишно проучване КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg показва значима разлика спрямо изходната стойност на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб (+1,52%) на 12-тия месец в сравнение с плацебо. Това изменение в стойностите на КМП е сходно с наблюдаваното при монотерапия с базедоксифен 20 mg (+1,35%) и по-малко от наблюдаваното при КЕ 0,45 mg/медроксипрогестерон 1,5 mg (+2,58%) в същото проучване.

Старческа възраст

От общия брой на жените, участвали в клиничните изпитвания фаза 3, които са получавали КЕ/БЗА 20 mg, 2,4% (n=77) са били на възраст ≥ 65 години. Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността и ефикасността между жените на възраст > 65 години и по-младите жени, но не може да се изключи по-голяма чувствителност у някои по-възрастни индивиди.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучванията с КЕ/БЗА във всички подгрупи на педиатричната популация за “лечение на симптоми на естрогенен дефицит при жени в постменопауза“ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните проучвания с КЕ/БЗА са проведени при здрави жени в постменопауза, които са с естествено достигната постменопауза или които са били подложени на двустранна овариектомия.

След многократно приложение на КЕ 0,45 mg/БЗА 20 mg средните фармакокинетични параметри в стационарно състояние за КЕ и базедоксифен (коригирани спрямо изходните стойности на общия естрон) са представени накратко по-долу.

Средни $\pm$ СО фармакокинетични параметри в стационарно състояние (n=24)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUCs (ng x h/ml)
Базедоксифен	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Общ естрон, коригиран спрямо изходните стойности	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Абсорбция

След единична доза КЕ/БЗА, базедоксифен и общия естрон, коригиран спрямо изходните стойности, се абсорбират с t_{max} съответно около 2 часа и 8,5 часа. При прилагане на единични дози КЕ 0,625 mg/БЗА 20 mg с богати на мазнини храни, C_{max} на базедоксифен остава непроменена, но площта под кривата (AUC) се повишава приблизително с 25%. Храната има незначителен или изобщо няма ефект върху експозицията на КЕ.

КЕ/БЗА може да се прилага със или без храна.

След монотерапия с БЗА се наблюдава линейно повишаване на плазмените концентрации за единични дози от 0,5 mg до 120 mg и многократни дневни дози от 1 mg до 80 mg. Абсолютната бионаличност на БЗА е приблизително 6%.

КЕ са разтворими във вода и се абсорбират добре от стомашно-чревния тракт след освобождаване от лекарствената форма на лекарствения продукт. Пропорционалността на дозата на естрогените е оценена в две проучвания с КЕ. Пропорционално на дозата повишаване както на AUC, така и на C_{max} , се наблюдава в дозовия диапазон от 0,3 mg до 0,625 mg КЕ, за общия (конюгиран плюс неконюгиран) еквилин, общия естрон, коригиран спрямо изходната стойност и неконюгиран естрон, коригиран спрямо изходната стойност.

Разпределение

Разпределението на КЕ и базедоксифен след прилагане на КЕ/БЗА не е проучвано.

След интравенозно приложение на доза от 3 mg БЗА като монотерапия, обемът на разпределение е $14,7 \pm 3,9$ l/kg. БЗА има висока степен на свързване (98% - 99%) с плазмените протеини *in vitro*, но не се свързва със свързващия половите хомони глобулин (СПХГ).

Разпределението на екзогенните естрогени е подобно на разпределението на ендогенните естрогени. Естрогените имат широко разпределение в организма и обикновено се намират във високи концентрации в таргетните за половите хормони органи. Естрогените циркулират в кръвта, предимно свързани със СПХГ и с албумин.

Биотрансформация

Метаболизмът на КЕ и на БЗА след прилагане на КЕ/БЗА не е проучван.

Естрогените в кръвта се намират в динамично равновесие на метаболитни взаимни превръщания. 17β -естрадиолът се превръща обратимо в естрон, като и двете вещества могат да се превърнат в естриол, който е основният метаболит в урината. При жени в постменопауза съществен дял от естрогените в кръвта съществува под формата на сулфатни конюгати, по-специално естрон сулфат, който служи за циркулиращ резервоар за образуване на по-активни естрогени.

Метаболизмът на базедоксифен при жени в постменопауза е определен след перорално прилагане на 20 mg радиоизотопно маркиран БЗА. При жени БЗА се метаболизира във висока степен. Основният метаболитен път е глюкурониране. Установява се слаб или напълно липсващ метаболизъм, медиран от цитохром P450. Основният метаболит в кръвта е базедоксифен-5-глюкуронид. В плазмата концентрациите на този глюкуронид са приблизително 10 пъти по-високи от тези на непроменения БЗА.

Елиминиране

След единична доза КЕ/БЗА общият естрон, коригиран спрямо изходните стойности (представляващ КЕ), се елиминира с полуживот приблизително 17 часа. БЗА се елиминира с време на полуживот приблизително 30 часа. Концентрации в стационарно състояние при прилагане веднъж дневно се достигат до втората седмица.

Компонентите на КЕ, 17β -естрадиол, естрон и естриол, се екскретират в урината заедно с глюкурониди и сулфатни конюгати.

Клирънсът на БЗА е $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg при интравенозно приложение. Основният път на екскреция на радиоизотопно маркирания БЗА е чрез фекаса, като по-малко от 1% от дозата се елиминира с урината.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на КЕ/БЗА не е оценявана при жени на възраст над 75 години.

Фармакокинетиката на единична доза от 20 mg БЗА е оценена в проучване при 26 здрави жени в постменопауза. Средно, като се сравняват с жени на възраст от 51 до 64 години (n=8), при жените на възраст от 65 до 74 години (n=8) се установява повишаване с 1,5 пъти на AUC, а при жените >75 годишна възраст (n=8) се установява повишаване с 2,6 пъти на AUC. Това повишение най-вероятно се дължи на възрастово обусловени промени в чернодробната функция.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на КЕ/БЗА не е оценявана при пациенти с бъбречно увреждане. Съществуват ограничени клинични данни (n=5) за базедоксифен като монотерапия при участници с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). На тези участници е приложена единична доза от 20 mg БЗА. В урината се елиминира незначително количество (<1%) БЗА. Бъбречното увреждане влияе слабо или не влияе върху фармакокинетиката на базедоксифен.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на КЕ/БЗА не е оценявана при жени с чернодробно увреждане.

Фармакокинетиката на единична доза от 20 mg базедоксифен е сравнена при жени с чернодробно увреждане (клас А [n=6], клас В [n=6] и клас С [n=6] по Child-Pugh) и при участници с нормална чернодробна функция (n=18). Средно, жените с чернодробно увреждане показват нарастване с 4,3 пъти на AUC в сравнение с контролите. Безопасността и ефикасността не са оценявани при жени с чернодробна недостатъчност. Употребата на КЕ/БЗА при тази популация е противопоказана (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Индекс на телесна маса (Body mass index, BMI)

Във фармакокинетично проучване (n=24) BMI изглежда оказва незначително влияние върху системната експозиция на КЕ и на БЗА.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не се провеждани проучвания за карциногенност, мутагенност и репродуктивна токсичност на КЕ/БЗА. Следните данни са на базата на резултатите от проучвания с базедоксифен.

В 6-месечни проучвания за карциногенен потенциал при трансгенни мишки се установява повишена честота на доброкачествените овариални гранулозноклетъчни тумори при женски мишки, на които са прилагани 150 или 500 mg/kg/ден. Системната експозиция (AUC) на базедоксифен при съответните групи е 35 и 69 пъти по-висока от тази при жени в постменопауза, на които са прилагани 20 mg/ден в продължение на 14 дни.

В 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове се установява повишена честота на доброкачествените овариални гранулозноклетъчни тумори при женски плъхове, при концентрации в храната 0,03% и 0,1%. Системната експозиция (AUC) на базедоксифен при тези групи е 2,6 и 6,6 пъти по-висока от наблюдаваната при жени в постменопауза, на които са прилагани 20 mg/ден в продължение на 14 дни.

Наблюдаваните доброкачествени овариални гранулозноклетъчни тумори при женски мишки и плъхове, на които е прилаган базедоксифен, е ефект на класа СМЕР, свързан с фармакологията при гризачи, третирани по време на репродуктивния им живот, когато яйчниците им функционират и отговарят на хормонална стимулация.

Базедоксифен предизвиква нефропатии, специфични за мъжки плъхове (кортикомедуларна нефрокалциноза и повишена спонтанна хронична прогресираща нефропатия), и свързани аденоми и карциноми при експозиционни съотношения от 0,05 до 4 пъти и дозови съотношения, базирани на телесната повърхност (mg/m²), от приблизително 0,6 до 22 пъти клиничната доза от 20 mg. Тези находки се считат за специфични при плъхове и вероятно нямат значение при хората. Бъбречноклетъчни карциноми са наблюдавани в 18-месечно проучване за

ефикасност по отношение на костите при възрастни овариетомирани дългоопашати макаци при експозиционни съотношения от 0,05 до 16,3 пъти и дозови съотношения на базата на телесната повърхност (mg/m^2) от приблизително 0,2 до 24 пъти клиничната доза от 20 mg. Известно е, че тези тумори се срещат при възрастни нечовекоподобни примати и се считат за спонтанни при възрастните маймуни, като нямат значение при хората

БЗА не проявява генотоксичност или мутагенност при серия от тестове, включително *in vitro* бактериален тест за обратни мутации, *in vitro* тест за прави мутации в клетки на бозайници в локуса на тимидин киназата (ТК+/-) в клетки L5178Y от миши лимфом, *in vitro* тест за хромозомни аберации в клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese hamster ovary, CHO) и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани проучвания с КЕ/БЗА за репродуктивна токсичност и увреждане на фертилитета. Следните данни са на базата на резултатите от проучвания с БЗА.

В проучвания с БЗА при зайци се установява наличие на спонтанни аборти и повишена честота на сърдечни (камерен септален дефект) и скелетни (късна осификация, деформирани или разместени кости, предимно на гръбначния стълб и черепа) аномалии на плода при токсични за майките дози от $\geq 0,5 \text{ mg/kg/ден}$ (1,5 пъти експозицията при хора). Третирането на плъхове с БЗА при токсични за майките дози $\geq 1 \text{ mg/kg/ден}$ ($\geq 0,4$ пъти дозата при хора, на база на телесната повърхност) води до намален брой на живите фетуси и/или намаление на феталното телесно тегло. Не са наблюдавани аномалии на феталното развитие.

На женски плъхове са прилагани дневни дози от 0,3 до 30 mg/kg (0,15 до 14,6 пъти дозата при хора, на база на телесната повърхност, mg/m^2 (дозата от 20 mg/kg при хора съответства на 12,3 mg/m^2) преди и по време на копулационния период с нетретирани мъжки. При всички групи женски, третирани с базедоксифен, се установява неблагоприятно повлияване на еструса и фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Конюгирани естрогени, ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Целулоза на прах
Хипромелоза 2208 (100 000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Магнезиев стеарат
Калциев фосфат

Обвивка от инертни пълнители

Захароза
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Хипромелоза 2910 (6 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Хипромелоза 2910 (15 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Макрогол (400)

Обвивка от активното вещество базедоксифен

Захароза
Хипромелоза 2910 (3 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Захарозен монопалмитат

Аскорбинова киселина

Цветно покритие

Хипромелоза 2910 (6 mPa•s) (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (400)

Червен железен оксид (E172)

Прозрачно покритие

Хидроксиетилцелулоза

Повидон (E1201)

Полидекстроза (E1200) (съдържаща глюкоза и сорбитол)

Малтитол, течен

Полоксамер 188

Печатно мастило

Черен железен оксид (E172)

Пропиленгликол (E1520)

Хипромелоза 2910 (6 mPa•s)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Да се използва в рамките на 60 дни след отваряне на торбичката на блистера.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/Aclar/PVC, съдържащи 28 таблетки с изменено освобождаване. Всеки блистер е запечатан в торбичка от алуминиево фолио с абсорбер на кислород.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/960/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 11 ноември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
конюгирани естрогени/базедоксифен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 0,45 mg конюгирани естрогени и базедоксифенов ацетат, еквивалентен на 20 mg базедоксифен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза, захароза, полидекстроза и течен малтитол. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с изменено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Таблетката трябва да се глътне цяла.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва в рамките на 60 дни след отваряне на торбичката на блистера.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/960/001 28 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ТОРБИЧКА НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
конюгирани естрогени/базедоксифен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 0,45 mg конюгирани естрогени и базедоксифенов ацетат, еквивалентен на 20 mg базедоксифен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза, захароза, полидекстроза и течен малтитол. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с изменено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Таблетката трябва да се глътне цяла.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва в рамките на 60 дни след отваряне на торбичката на блистера.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/960/001 28 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
конюгирани естрогени/базедоксифен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Pfizer

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт: №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване конюгирани естрогени/базедоксифен (conjugated oestrogens/bazedoxifene)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява DUAVIVE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DUAVIVE
3. Как да приемате DUAVIVE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DUAVIVE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява DUAVIVE и за какво се използва

DUAVIVE е лекарство, което съдържа две активни вещества, които се наричат конюгирани естрогени и базедоксифен. Конюгираните естрогени са лекарство, което принадлежи към група лекарства, използвани за хормонозаместваща терапия (ХЗТ). Базедоксифен принадлежи към група нехормонални лекарства, наречени селективни модулатори на естрогенните рецептори (СМЕР).

DUAVIVE се използва при жени след менопауза, при които матката е запазена и не са имали естествена менструация през последните 12 месеца.

DUAVIVE се използва за:

Облекчаване на симптомите, проявяващи се след менопауза

През менопаузата количеството на естрогените, произвеждани от женския организъм, спада. Това може да предизвика симптоми, като усещане за горещина по лицето, шията и гърдите ("горещи вълни"). DUAVIVE облекчава тези симптоми след менопауза. Това лекарство ще Ви бъде предписано, само ако Вашите симптоми пречат сериозно на ежедневните Ви дейности и Вашият лекар прецени, че останалите видове ХЗТ не са подходящи за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DUAVIVE

Данни за минали заболявания и редовни прегледи

Употребата на DUAVIVE носи рискове, които трябва да се обмислят преди да се реши дали ще започнете да го приемате или дали да продължите да го приемате.

Липсва опит при лечението с DUAVIVE на жени с преждевременна менопауза (поради недостатъчност на яйчниците или хирургична операция).

Преди да започнете да приемате това лекарство, Вашият лекар ще Ви попита за Вашата лична и семейна анамнеза (данни за болести в миналото). Възможно е Вашият лекар да реши да Ви направи физикален преглед. В него може да се включват преглед на гърдите и/или гинекологичен преглед при необходимост, или ако имате някакви специални причини за тревога. Кажете на Вашия лекар, ако имате някакви медицински проблеми или заболявания.

След като сте започнали да приемате това лекарство, трябва да посещавате Вашия лекар за редовни прегледи (най-малко веднъж годишно). При прегледите обсъдете с Вашия лекар ползите и рисковете от продължаване на приема на DUAVIVE. Съветваме Ви да:

- ходите редовно на профилактични прегледи на гърдите (скрининг) и за изследване на цервикални намазки, както Ви е препоръчал Вашият лекар.
- проверявате редовно гърдите си за всякакви промени, като например трапчинки (вдлъбнатини) на кожата, промени в зърното, или някакви бучки, които сте видели или усетили чрез напипване.

Не приемайте DUAVIVE

- ако сте алергични към конюгирани естрогени, към базедоксифен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате, или някога сте имали рак на гърдата, или има съмнение, че е възможно да имате това заболяване.
- ако имате или сте имали рак, който е чувствителен на естрогени, като например рак на маточната лигавица (ендометриума), или има съмнение, че страдате от такова заболяване.
- ако неотдавна сте имали някакво необяснимо кървене от влагалището.
- ако имате прекомерно удебеляване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума), което не е лекувано.
- ако имате или някога сте имали кръвен съсирек във вена (тромбоза), като например във вена на краката (дълбока венозна тромбоза), в белите дробове (белодробна емболия) или в очите (тромбоза на вена в ретината).
- ако имате нарушено кръвосъсирване (като например дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин).
- ако имате, или неотдавна сте имали заболяване, което се причинява от кръвни съсиреци в артериите, като сърдечен инфаркт, инсулт или стенокардия.
- ако имате или някога сте имали чернодробно заболяване и резултатите от чернодробните Ви функционални изследвания не са се върнали в норма;
- ако сте бременна или можете да забременеете, или ако кърмите;
- ако имате рядко кръвно заболяване, което се нарича порфирия и се предава в рода (наследствено е).

Ако не сте сигурна относно която и да е от посочените по-горе точки, **говорете с Вашия лекар** преди да приемете това лекарство.

Ако някое от гореизброените състояния се появи за пръв път по време на приема на това лекарство, веднага спрете да го вземате и незабавно се обадете на Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство, ако някога сте имали някой от следните проблеми, тъй като те могат да се повторят или да се влошат по време на лечение с DUAVIVE. Ако е така, ще трябва да ходите при лекаря си по-често за прегледи:

- фиброиди на матката
- прорастване на маточната лигавица извън матката (ендометриоза) или данни за прекомерно разрастване на маточната лигавица (хиперплазия на ендометриума)
- повишен риск от образуване на кръвни съсиреци (вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“)
- повишен риск от развитие на естроген-зависим рак (например майка, сестра или баба с рак на гърдата)

- високо кръвно налягане
- чернодробно нарушение, като доброкачествен чернодробен тумор
- диабет
- жлъчни камъни
- мигрена или силни главоболия
- рядко заболяване на имунната система, което засяга много органи на организма (системен лупус еритематодес - СЛЕ)
- гърчове (епилепсия)
- астма
- заболяване, което засяга тъпанчето и слуха (отосклероза)
- високо ниво на мазнини в кръвта (триглицериди)
- задръжка на течности поради сърдечни или бъбречни проблеми

Спрете приема на DUAVIVE и незабавно отидете на лекар

Ако забележите някое от следните:

- някое от състоянията, изброени в „Не приемайте DUAVIVE”
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница). Това може да са признаци на чернодробно заболяване
- силно повишаване на кръвното налягане (симптомите може да са главоболие умора, замаяване)
- подобни на мигрена главоболия, които се появяват за пръв път
- ако забременеете
- ако забележите признаци на кръвни съсиреци, като болезнено подуване и зачервяване на краката, внезапна болка в гърдите или затруднено дишане. За допълнителна информация вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)”.

DUAVIVE и рак

Прекомерното удебеляване на маточната лигавица (хиперплазия на ендометриума) и рак на маточната лигавица (рак на ендометриума)

Това лекарство съдържа конюгирани естрогени и базедоксифен и се използва за лечение на жени със запазена матка.

Когато приемате DUAVIVE, не вземайте допълнителни естрогени, тъй като това може да повиши риска от хиперплазия на ендометриума.

Ако получите неочаквано маточно кървене, **трябва при първа възможност да се свържете с Вашия лекар.**

Рак на гърдата

Данните показват, че приемането на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) само с естрогени повишава риска от рак на гърдата. Допълнителният риск зависи от продължителността на употребата на ХЗТ. Допълнителният риск става ясен в рамките на 3 години употреба. След спирането на ХЗТ допълнителният риск ще намалее с времето, но рискът може да се запази в продължение на 10 или повече години, ако сте използвали ХЗТ в продължение на повече от 5 години.

Ефектът на DUAVIVE върху риска от рак на гърдата може да е в същия диапазон като при комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ.

Редовно проверявайте гърдите си. Прегледайте се при лекар при първа възможност, ако забележите промени в гърдите си, като:

- вдлъбване (трапчинка) на кожата
- промени в зърното
- всякакви бучки, които можете да видите или да усетите при напипване

Рак на яйчника

Ракът на яйчника се наблюдава рядко – много по-рядко от рака на гърдата. Прилагането на ХЗТ само с естроген е свързано с леко повишен риск от развитие на рак на яйчника.

Рискът от рак на яйчника варира с възрастта. Например при жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 от 2 000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години. При жени, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, би имало около 3 случая на 2 000 лекувани (т.е. около 1 допълнителен случай). Говорете с Вашия лекар, ако нещо Ви притеснява.

Ефектът на DUAVIVE върху риска от рак на яйчника не е известен.

DUAVIVE и Вашето сърце или кръвообращение

Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)

DUAVIVE може да повиши риска от кръвни съсиреци.

Приложените самостоятелно естрогени или базедоксифен повишават риска от кръвни съсиреци във вените (наричани също дълбока венозна тромбоза, или ДВТ), особено през първата година от приема на тези лекарства.

Кръвните съсиреци могат да бъдат сериозни и, ако някой се пренесе в белите дробове, може да предизвикат болка в гърдите, недостиг на въздух, колапс или дори смърт.

Тъй като съществува по-голяма вероятност да получите кръвен съсирек във вените с напредване на възрастта и ако някое от следните състояния се отнася до Вас, информирайте своевременно Вашия лекар:

- ако не можете да ходите продължително време поради сериозна хирургична операция, нараняване или заболяване (вижте също точка 3, ако се нуждаете от хирургична операция)
- ако имате значително наднормено тегло (затлъстяване) (индекс на телесна маса $>30 \text{ kg/m}^2$)
- ако имате проблем с кръвосъсирването, налагащ дългосрочно лечение с лекарство, използвано за предотвратяване на кръвни съсиреци
- ако някой от Вашите близки родственици някога е имал кръвен съсирек в крак, белите дробове или друг орган
- ако имате системен лупус еритематозес (СЛЕ)
- ако имате рак.

Ако някое от горепосочените състояния се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, преди да вземате това лекарство.

Сърдечно заболяване (сърдечен инфаркт)

Няма доказателство, че ХЗТ ще предотврати сърдечен инфаркт. Данни от рандомизирани, контролирани проучвания не установяват повишен риск от исхемична болест на сърцето при хистеректомирани жени, използващи лечение само с естрогени.

Инсулт

Рискът от поява на мозъчен инсулт е около 1,5 пъти по-висок при жени, които прилагат ХЗТ, отколкото при тези, които не прилагат такава. Броят допълнителни случаи на инсулт, вследствие на прилагане на ХЗТ, нараства с възрастта.

При жени на възраст между 50 и 59 години, които не приемат ХЗТ, би могло да се очаква средно 8 на 1 000 жени да получат инсулт в рамките на 5-годишен период. При жени на възраст между 50 и 59 години, които приемат ХЗТ, би имало 11 случая на 1 000 потребители в рамките на 5 години (т.е. 3 допълнителни случая).

Ефектът на DUAVIVE върху риска от инсулт може да е в същия диапазон като при комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ.

Други фактори, които могат да повишат риска от мозъчен инсулт, включват:

- стареене
- високо кръвно налягане
- тютюнопушене
- прекомерна употреба на алкохол
- неравномерен сърдечен ритъм.

Ако Ви предстои хирургична операция

Ако Ви предстои хирургична операция, съобщете на хирурга, че приемате DUAVIVE. Възможно е да се наложи да спрете приема на DUAVIVE около 4 до 6 седмици преди операцията, за да се намали рискът от кръвни съсиреци (вижте точка 2 „Кръвни съсиреци във вена“). Попитайте Вашия лекар кога можете отново да продължите приема на това лекарство.

В случай на съмнение говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Други състояния

Ако имате някое от следните състояния, Вашият лекар трябва да Ви наблюдава:

- проблеми с бъбреците
- съществуващо от преди високо ниво на мазнини в кръвта Ви (триглицериди)
- проблеми с черния дроб
- астма
- гърчове (епилепсия)
- мигрена
- системен лупус еритематозес (СЛЕ - рядко заболяване на имунната система, което засяга много органи в тялото)
- задръжка на течности.

Лечението с естрогени няма да предотврати загуба на паметта. Съществуват някои доказателства за повишен риск от загуба на паметта при жени, които започват терапия с естрогени на възраст над 65 години. Потърсете Вашия лекар за съвет.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и DUAVIVE

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства може да окажат влияние върху ефекта на DUAVIVE. Това може да доведе до необичайно кървене. Това се отнася за следните лекарства:

- лекарства за епилепсия (като фенobarбитал, фенитоин и карбамазепин);
- лекарства за туберкулоза (като рифампицин, рифабутин);
- лекарства за ХИВ инфекция (като невирапин, ефавиренц, ритонавир и нелфинавир);
- билкови препарати, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

DUAVIVE може да повлияе на начина, по който действат други лекарства:

- лекарство за епилепсия (ламотрижин), тъй като това може да увеличи честотата на припадъците

Бременност и кърмене

Това лекарство е предназначено за употреба само от жени след менопауза. Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна. Не приемайте това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

DUAVIVE повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Ако почувствате сънливост след прием на това лекарство, не бива да шофирате или да работите с машини.

Има съобщения, че съставката на това лекарство, базедоксифен, предизвиква проблеми със зрението, като замъглено зрение. Ако това се случи, трябва да избягвате да шофирате или да работите с машини, докато лекарят не Ви каже, че можете безопасно да извършвате тези дейности.

DUAVIVE съдържа лактоза, захароза, течен малтитол, глюкоза и сорбитол

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемате този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа 0,0088 mg сорбитол във всяка таблетка.

3. Как да приемате DUAVIVE

Вашият лекар ще има за цел да Ви предпише най-ниската доза за лечение на симптомите Ви за възможно най-краткия необходим период от време. Говорете с Вашия лекар, ако Ви се струва, че дозата е прекалено или недостатъчно силна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка веднъж дневно.
Гълтайте таблетката цяла с чаша вода.

Може да приемате таблетката по всяко време на деня, със или без храна, но се препоръчва да приемате таблетката по едно и също време всеки ден, тъй като това ще Ви напомня да вземете лекарството.

Трябва да продължите да приемате това лекарство толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. За да може това лекарство да действа, трябва да се приема ежедневно така, както Ви е предписано.

Ако сте приели повече от необходимата доза DUAVIVE

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако приемете прекалено много таблетки, може да получите гадене или да повърнете. Може да почувствате повишена чувствителност на гърдите, замаяване, коремни болки, сънливост/умора или краткотрайно вагинално кървене.

Ако сте пропуснали да приемете DUAVIVE

Ако сте пропуснали да вземете таблетка, вземете я веднага щом се сетите. Ако обаче е наближило време да вземете следващата си доза, пропуснете забравената таблетка и вземете само следващата таблетка в обичайния час. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на DUAVIVE

Ако решите да спрете приема на това лекарство преди да е завършил предписаният курс на лечение, трябва първо да разговаряте с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно спрете приема на DUAVIVE и потърсете лекарска помощ, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- Ако започнете да получавате мигренозни главоболия или силни главоболия

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Признаци за наличие на кръвни съсиреци, като например болезнено подуване и зачервяване на краката, внезапна болка в гърдите или затруднено дишане
- Признаци на образуван кръвен съсирек в окото (ретиналната вена), като например едностранно зрително нарушение, включително загуба на зрение, болка и подуване на окото, особено ако са настъпили внезапно
- Тежка алергична реакция – симптомите може да включват внезапна поява на хрипове и болка или стягане в гърдите, подуване на клепачите, лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено дишане, колапс
- Подуване на очите, носа, устните, устата, езика или гърлото, затруднено дишане, силно замайване или припадък, кожен обрив (симптоми на ангиоедем)
- Симптоми на панкреатит, които може да включват силна болка в горната част на корема, която може да се разпространява към гърба, придружена от подуване на корема, висока температура, гадене и повръщане
- Внезапно започнала коремна болка и наличие на ярко червена кръв в изпражненията със или без диария, поради внезапно запушване на артерията, която доставя кръв на тънките черва (исхемичен колит)
- Сърдечен инфаркт – симптомите обикновено включват болка, включително болка в гръдния кош, която се разпространява към челюстта, шията и горната част на ръката. Освен болката може да се изпотите, да чувствате недостиг на въздух, умора, гадене и да припаднете.

Много редки: може да засегнат до 1 на 10 000 души

- Силно повишаване на кръвното налягане (симптомите може да са главоболие, умора, замайване)
- Еритема мултиформе: симптомите може да включват кожен обрив с розовочервени петна, особено по дланите на ръцете и ходилата, като може да се образуват и мехури. Възможно е да имате и язви в устата, очите или половите органи, както и да имате висока температура.

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Други реакции, свързани с очите (виждате искри или проблясъци от светлина, имате стесняване на зрителното поле и подуване на окото или клепача)

Други нежелани реакции

Много често: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Болка в корема

Често: може да засегнат 1 на 10 души

- Мускулни спазми (включително крампи на краката)
- Запек
- Диария
- Гадене
- Кандидоза (вагинална гъбична инфекция)
- Повишаване на нивата на триглицеридите (мастни вещества в кръвта)

Нечесто: може да засегнат до 1 на 100 души

- Заболявания на жлъчния мехур (напр. камъни в жлъчката, възпаление на жлъчния мехур (холецистит))

Следните нежелани реакции са наблюдавани когато, или конюгирани естрогени, и/или базедоксифен (активните вещества на това лекарство) са прилагани поотделно, и които биха могли да възникнат и при това лекарство:

Много често: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Горещи вълни
- Мускулни крампи
- Видимо подуване на лицето, дланите, краката, ходилата или глезените (периферен оток)

Често: може да засегнат 1 на 10 души

- Болка, повишена чувствителност, подуване на гърдите
- Секреция от зърната
- Ставни болки
- Алопеция (косопад)
- Промени в телесното тегло (повишаване или намаляване)
- Повишаване на чернодробните ензими (установено чрез рутинни чернодробни функционални изследвания)
- Сухота в устата
- Сънливост
- Копривна треска (уртикария)
- Обрив
- Сърбеж

Нечесто: може да засегнат до 1 на 100 души

- Вагинално възпаление
- Вагинално течение
- Ерозия на шийката на матката, установена при медицински преглед
- Кръвен съсирек във вените на крака
- Кръвен съсирек в белите дробове

- Кръвен съсирек във вена на очното дъно (ретиална вена), което може да доведе до загуба на зрение
- Гадене
- Главоболие
- Мигрена
- Замайност
- Промени в настроението
- Чувство на нервност
- Депресия
- Загуба на паметта (деменция)
- Промяна в половото желание (повишено или намалено либидо)
- Промяна на цвета на кожата на лицето или други части на тялото
- Повишено окосмяване
- Трудности при носене на контактни лещи

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Болки в областта на таза
- Промени в тъканта на гърдата
- Повръщане
- Раздразнителност
- Ефект върху начина, по който се контролират нивата на кръвната Ви захар (глюкоза), включващо повишени нива на глюкоза в кръвта
- Влошаване на астма
- Влошаване на епилепсия (гърчове)
- Развитие на доброкачествени менингиоми – неракови тумори на обвивките на главния или гръбначния мозък

Много редки: може да засегнат до 1 на 10 000 души

- Болезнени червени подутини по кожата
- Влошаване на хорея (съществуваща неврологична болест, която се характеризира с неволеви спастични движения на тялото)
- Нарастване на чернодробни хемангиоми – доброкачествен (нераков) тумор на черния дроб
- Ниско ниво на калций в кръвта (хипокалиемия); често липсват симптоми, че калцийт в кръвта Ви е нисък, но при тежка хипокалиемия е възможно да се чувствате уморени, с общо неразположение, депресирани и да се дехидратирате. Това може да бъде съпроводено от болки в костите и коремни болки. Могат да се развият камъни в бъбреците и да причинят силна болка в кръста (бъбречна колика).
- Влошаване на порфирия - рядко кръвно заболяване, което се предава в рода (наследствено е)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Палпитации (сърцебиене)
- Сухота в окото, болка в окото, намалена зрителна острота, зрително увреждане, блефароспазм (неестествено, неволево премигване или спазъм на клепачите)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате DUAVIVE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да се използва в рамките на 60 дни след отваряне на торбичката на блистера.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа DUAVIVE

Активни вещества: конюгирани естрогени и базедоксифен. Всяка таблетка съдържа 0,45 mg конюгирани естрогени и базедоксифенов ацетат, еквивалентен на 20 mg базедоксифен.

Други съставки: лактоза монохидрат, захароза, захарозен монопалмитат, полидекстроза (E1200, съдържаща глюкоза и сорбитол) и течен малтитол (вижте точка 2), микрокристална целулоза, целулоза на прах, хидроксипропилцелулоза, хидроксиетилцелулоза, магнезиев стеарат, аскорбинова киселина, хипромелоза (E464), повидон (E1201), полоксамер 188, калциев фосфат, титанов диоксид (E171), макрогол (400), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172) и пропиленгликол (E1520).

Как изглежда DUAVIVE и какво съдържа опаковката

Таблетката DUAVIVE от 0,45 mg/20 mg с изменено освобождаване е розова таблетка с овална форма, обозначена с “0.45/20” от едната страна.

Таблетките с изменено освобождаване се предлагат в блистери от PVC/Aclar/PVC, съдържащи 28 таблетки. Всеки блистер е запечатан в торбичка от алуминиево фолио с абсорбер на кислород.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

България

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

Česká Republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.