

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogenů a 20 mg bazedoxifenu ve formě bazedoxifen-acetátu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 96,9 mg sacharosy (včetně 0,7 mg sacharosy ve formě sacharosa-monopalmitát), 62,9 mg laktosy (ve formě monohydrátu), 0,2 mg roztoku maltitolu, 0,0176 mg glukosy a 0,0088 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Růžová oválná tableta s řízeným uvolňováním o velikosti 12 mm, na jedné straně má vyraženo „0.45/20“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek DUAVIVE (CE/BZA) je indikován k léčbě příznaků nedostatku estrogenu u žen po menopauze s dělohou (nejméně 12 měsíců po poslední menstruaci), pro které není vhodná léčba přípravky obsahujícími progestin.

Zkušenosti s léčením žen starších než 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních příznaků by mělo být použito nejnižší účinné dávkování podávané po nejkratší dobu (viz bod 4.4).

Doporučená dávka přípravku je 0,45 mg konjugovaných estrogenů (CE) a 20 mg bazedoxifenu (BZA) v jedné tabletě podávané perorálně jednou denně.

Když pacientka zapomene užít tabletu, měla by ji užít v okamžiku, kdy si na ni vzpomene. V léčbě je třeba pokračovat jako dříve. Pokud pacientka zapomene užít více než jednu tabletu, má užít pouze poslední z nich, nikoli vyšší než obvyklou dávku ve snaze vynechané tablety vynahradit.

Zvláštní populace

Starší pacientky

CE/BZA nebyl studován u žen starších než 75 let. Podle dostupných dat není třeba dávku upravovat s ohledem na věk (viz bod 5.2). Zkušenosti s léčbou žen starších než 65 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika CE/BZA nebyla u pacientek s poruchou funkce ledvin hodnocena. Proto se podávání přípravku u těchto pacientek nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika CE/BZA nebyla u pacientek s poruchou funkce jater hodnocena. Podávání přípravku je u těchto pacientek kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrické populace nemá CE/BZA odpovídající použití.

Způsob podání

Perorální podání.

CE/BZA lze užívat kdykoli během dne bez ohledu na stravování (viz bod 5.2). Tablety je třeba polykat vcelku.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Diagnóza či anamnéza karcinomu prsu nebo podezření na toto onemocnění.
- Diagnóza či anamnéza zhoubných nádorů závislých na estrogenu (např. endometriální karcinom) nebo podezření na toto onemocnění.
- Nediagnostikované genitální krvácení.
- Neléčená endometriální hyperplazie.
- Diagnóza nebo anamnéza žilní tromboembolie (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie nebo trombóza retinální žíly).
- Známé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4).
- Diagnóza nebo anamnéza tepenné tromboembolické nemoci (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda).
- Akutní onemocnění jater nebo anamnéza onemocnění jater v případě, že testy funkce jater nevykazují normální hodnoty.
- Plodné ani kojící ženy nesmí CE/BZA užívat (viz body 4.6 a 5.3).
- Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě postmenopauzálních příznaků má být užívání CE/BZA zahájeno jen k léčbě příznaků, které negativně ovlivňují kvalitu života. V každém případě je třeba alespoň jednou ročně riziko a přínos užívání léku pečlivě zvažovat. Léčba by měla pokračovat jen tehdy, pokud přínos převažuje nad rizikem.

Ženy užívající CE/BZA nemají současně užívat progestiny, dodatečné estrogeny ani selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM).

Přípravek DUAVIVE (CE/BZA) nebyl studován v léčbě předčasné menopauzy.

Lékařské vyšetření a následující kontroly

Před zahájením nebo obnovením léčby pomocí CE/BZA je třeba zaznamenat úplnou osobní a rodinnou anamnézu. Potom má následovat klinické vyšetření (včetně vyšetření pánevní oblasti a prsů)

na základě kontraindikací a zde uvedených opatření. Během léčby doporučujeme pravidelné kontroly odpovídající četností a povahou individuálním potřebám ženy. Ženy mají být informovány o tom, jaké změny prsů je třeba nahlásit lékaři nebo zdravotní sestře (viz část „Karcinom prsu“ níže). Veškerá vyšetření, včetně vyšetření pomocí přístrojů, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálními vyšetřovacími praktikami a klinickými potřebami jednotlivých žen.

Potíže vyžadující kontrolu

Pokud se vyskytnou následující potíže nebo se již v minulosti vyskytly či došlo k jejich zhoršení vlivem těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, musí být pacientka během léčby pod přísným lékařským dohledem. Během léčby pomocí CE/BZA může dojít k výskytu nebo zhoršení následujících potíží:

- Děložní myomy nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických onemocnění (viz níže)
- Rizikové faktory nádorů závislých na estrogeneru, např. dědičnost karcinomu prsu prvního stupně
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. jaterní adenoma)
- Diabetes mellitus s cévními komplikacemi i bez nich
- Cholelitiáza
- Migréna nebo silná bolest hlavy
- Systémový lupus erythematodes
- Anamnéza endometriální hyperplazie (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčbu je třeba přerušit při zjištění kontraindikací (např. žilní tromboembolie, cévní mozková příhoda nebo těhotenství) nebo v následujících případech:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Výrazné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt silné (migrenózní) bolesti hlavy

Endometriální hyperplazie a karcinomy

Při podávání samotných estrogenů po delší časové období dochází u žen s neporušenou dělohou ke zvýšení rizika endometriální hyperplazie a karcinomu. Pozorovaný nárůst rizika výskytu endometriálního karcinomu je u pacientek užívajících samotné estrogeny dvoj- až dvanásobný oproti pacientkám, které samotné estrogeny neužívají. Riziko závisí na délce léčby a dávce estrogenů. Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšené po dobu nejméně 10 let. Ženy užívající CE/BZA by neměly užívat jiné estrogeny, jelikož by mohlo dojít ke zvýšení rizika endometriální hyperplazie a endometriálního karcinomu.

Přítomnost bazedoxifenu v CE/BZA snižuje riziko endometriální hyperplazie, která může být příčinou endometriálního karcinomu.

Během léčby se může vyskytnout krvácení z průniku nebo špinění. Pokud se v průběhu léčby objeví krvácení z průniku nebo špinění, případně pokračuje i po ukončení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčiny. Vyšetření mohou zahrnovat také endometriální biopsii, která vyloučí endometriální malignitu.

Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících HRT obsahující samotný

estrogen, které závisí na délce užívání HRT.

Testy Iniciativy pro zdraví žen (WHI - Women's Health Initiative) neprokázaly v souvislosti s léčbou samotnými estrogeny zvýšení rizika karcinomu prsu u žen po hysterektomii.

Během observačních studií bylo zaznamenáno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu u žen užívajících samotný estrogen, které je výrazně nižší než u pacientek užívajících kombinaci estrogen-progestagen (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

Observační studie s průměrnou dobou následného sledování 22 měsíců prokázala, že riziko karcinomu prsu u uživatelů CE/BZA se pravděpodobně pohybuje ve stejném rozsahu jako u uživatelů kombinované hormonální léčby estrogenem a progestinem. Dlouhodobý vliv CE/BZA na riziko výskytu karcinomu prsu zůstává neznámý (viz bod 5.1).

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií vaječníků je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají hormonální substituční terapii (HRT) obsahující samotný estrogen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že dlouhodobé užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Vliv CE/BZA na riziko výskytu karcinomu ovarií není znám.

Žilní tromboembolie (VTE)

V klinických testech až s dvouletou dobou trvání byl u žen po menopauze užívajících CE/BZA zjištěn výskyt VTE (viz bod 4.8). V případě výskytu nebo podezření na VTE musí být léčba CE/BZA okamžitě ukončena.

Modulátory SERM (včetně bazedoxifenu) a samotné estrogeny riziko VTE zvyšují (viz bod 4.8).

S hormonální léčbou souvisí 1,3–3násobné zvýšení rizika výskytu VTE. Výskyt takového případu je pravděpodobnější během prvního roku hormonální substituční léčby než později (viz bod 4.8).

Pacientky s trombofilními potížemi jsou vystaveny zvýšenému riziku VTE a hormonální léčba může toto riziko ještě zvýšit. CE/BZA je u těchto pacientek kontraindikován (viz bod 4.3).

Všeobecně známé rizikové faktory VTE zahrnují užívání estrogenů, pokročilý věk, závažné chirurgické zákroky, dlouhodobou nehybnost, obezitu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/šestinedělí, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Názory na roli křečových žil na výskyt VTE se různí. Po chirurgickém zákroku je třeba předcházet VTE přijetím profylaktických opatření, stejně jako u všech ostatních pacientů po operaci. Pokud po elektivním chirurgickém zákroku bude následovat dlouhodobá nehybnost, doporučujeme CE/BZA čtyři až šest týdnů před zákrokem dočasně vysadit. Léčbu doporučujeme obnovit, až když bude pacientka zcela pohyblivá. Ženy, které užívají CE/BZA, se mají pravidelně pohybovat také během cestování, při kterém dochází k dlouhodobé nehybnosti.

U žen bez osobní anamnézy VTE, které však mají příbuzné prvního stupně s anamnézou trombózy v raném věku, může být nabídnuto vyšetření po důkladném objasnění jeho možností (ne všechny trombofilické potíže lze odhalit pomocí vyšetření). Pokud bude zjištěna trombofilická porucha, která

nesouvisí s trombózou u členů rodiny nebo je „závažná“ (tj. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či kombinace několika poruch), bude hormonální léčba kontraindikována.

U žen, které podstupují chronickou léčbu antikoagulancii, je třeba přínosy a rizika hormonální léčby pečlivě zvážit.

Pokud se VTE či podezření na ni vyskytne po zahájení léčby, je třeba užívání CE/BZA okamžitě ukončit. Pokud si ženy budou vědomy potenciálně tromboembolických příznaků (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest hrudníku, dyspnoe), mají okamžitě kontaktovat svého lékaře.

Ischemická choroba srdeční (CAD - Coronary artery disease)

U žen, které postupují léčbu samotnými estrogeny (bez ohledu na přítomnost CAD), nebyla randomizovanými kontrolovanými studiemi prokázána ochrana před infarktem myokardu. Randomizovaná kontrolovaná data neprokázala zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii, které podstupují léčbu samotnými estrogeny.

Ischemická cévní mozková příhoda

S léčbou samotnými estrogeny je spojeno až 1,5násobné zvýšení rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění v závislosti na věku ani době, která uplynula od menopauzy. Protože je však základní riziko cévní mozkové příhody velmi závislé na věku, celkové riziko cévní mozkové příhody se u žen, které podstupují hormonální léčbu, bude s přibývajícím věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Observační studie s průměrnou dobou následného sledování 10–11 měsíců prokázala, že riziko cévní mozkové příhody u uživatelék CE/BZA se pravděpodobně pohybuje ve stejném rozsahu jako u uživatelék kombinované hormonální léčby estrogenem a progestinem. Dlouhodobý vliv CE/BZA na riziko výskytu cévní mozkové příhody zůstává neznámý (viz bod 5.1).

V případě výskytu nebo podezření na cévní mozkovou příhodu musí být léčba CE/BZA okamžitě ukončena (viz bod 4.3).

Další zdravotní potíže

- Estrogeny mohou způsobovat retenci tekutin. Pacientky se srdečními poruchami či poruchami funkce ledvin proto mají být během léčby pomocí CE/BZA pečlivě sledovány.
- Pacientky v terminální fázi nedostatečnosti ledvin mají být pečlivě sledovány, protože lze předpokládat, že se úroveň cirkulujících estrogenových složek CE/BZA bude zvyšovat. Podávání přípravku se u těchto pacientek nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).
- Ženy s již existující hypertriglyceridemií je třeba během léčby estrogeny důkladně sledovat. Ve výjimečných případech se v souvislosti s touto chorobou při estrogenové léčbě může vyskytnout velké zvýšení triglyceridů v krevní plazmě, které způsobuje pankreatitidu. Léčba pomocí CE/BZA nebyla testována u žen se základní hladinou triglyceridů > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). U klinických studií až s dvouletou dobou trvání doprovázelo užívání CE/BZA zvýšení koncentrace triglyceridů v séru přibližně o 16 % ve 12. měsíci a o 20 % v 24. měsíci. Proto se má zvážit každoroční kontrola hladiny triglyceridů v séru.
- Léčba pomocí CE/BZA nebyla testována u pacientek s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2) nebo anamnézou cholestatické žloutenky. U žen s poruchou funkce jater mohou být estrogeny nedokonale metabolizovány. V případě žen s anamnézou cholestatické žloutenky související s minulým užíváním estrogenů nebo s těhotenstvím je třeba postupovat opatrně a v případě opětovného výskytu léčbu pomocí CE/BZA ukončit.
- U žen po menopauze užívajících estrogeny bylo zaznamenáno také 2–4násobné zvýšení rizika onemocnění žlučníku, které vyžaduje chirurgický zákrok (viz bod 4.8). U pacientek léčených pomocí CE/BZA pečlivě sledujte známky rozvoje onemocnění žlučníku.

- Estrogeny zvyšují hladinu tyroxin vázajícího globulinu (TBG - thyroid binding globulin) a způsobují tak zvýšenou hladinu cirkulujících hormonů štítné žlázy, kterou lze měřit pomocí jódu vázaného v proteinech (PBI - protein-bound iodine), hladiny T4 (stanoveno sloupcem nebo radioimunoesejí) nebo hladiny T3 (stanoveno radioimunoesejí). Dochází ke snížení vychytávání T3, které odpovídá zvýšené hladině TBG. Koncentrace volných T4 a volných T3 zůstávají nezměněny. V séru může dojít také ke zvýšení hladiny jiných vázajících proteinů, tj. globulinu vázajícího kortikoid (CBG - corticoid binding globulin) a globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG - sex-hormone-binding globulin), což způsobuje zvýšenou cirkulaci kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstávají nezměněny. Může dojít ke zvýšení hladiny jiných plazmatických proteinů (angiotenzinogen/reninový substrát, alpha-1 antitrypsin, ceruloplasmin).

Léčba estrogeny nezlepšuje kognitivní funkce. U žen, které zahájí kontinuální léčbu samotnými estrogeny po 65 letech věku, bylo doloženo zvýšené riziko pravděpodobnosti demence.

Vliv CE/BZA na riziko demence není znám.

Obsah pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu, sacharosu, glukosu (v polydextrose a tekutém maltitolu) a sorbitol (v polydextrose).

Laktosa, sacharosa a glukosa

Pacientky se vzácnými dědičnými potížemi, jako jsou intolerance galaktosy, úplná deficeience laktasy, intolerance fruktosy, porucha vstřebávání glukosy-galaktosy nebo nedostatek sacharosy-isomaltasy, by tento léčivý přípravek neměly užívat.

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol, který může ovlivnit biologickou dostupnost jiných souběžně podávaných léků. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek sorbitolu ze všech dalších souběžně podávaných léků a z potravy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výsledky klinické studie interakce mezi léčivými přípravky provedené s CE/BZA a studií interakce s CE a monoterapií bazedoxifemem jsou shrnuty níže.

Konjugované estrogeny

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že estrogeny jsou částečně metabolizovány enzymy cytochromu P450, včetně CYP3A4. Avšak v klinické studii interakce mezi léčivými přípravky mělo opakované podávání 200 mg itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A4, minimální účinek na farmakokinetiku CE (měřeno podle estronu a equilinu) a bazedoxifenu podávaných v jedné dávce CE 0,45 mg/BZA 20 mg.

Metabolismus estrogenů lze zvýšit současným podáváním substancí indukujících příslušné enzymy. Patří mezi ně například antikonvulziva (fenobarbital, fenytoin nebo karbamazepin) a antiinfektiva (rifampicin, rifabutin, nevirapin nebo efavirenz). Ritonavir a nelfinavir, ačkoli patří mezi silné inhibitory, mají naopak indukční vlastnosti při současném podávání se steroidovými hormony. Metabolismus estrogenů mohou indukovat také bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Z klinického hlediska může zvýšený metabolismus estrogenů vést ke snížení účinku a změnám v děložním krvácení.

Účinky HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Prokázalo se, že hormonální antikoncepční přípravky obsahující estrogeny při současném podávání lamotriginu významně snižují jeho plazmatické koncentrace v důsledku indukce glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. I když potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

Bazedoxifen

Metabolismus bazedoxifenu lze zvýšit současným podáváním substancí, které indukují enzymy uridindifosfát-glukuronosyltransferázy (UGT), například rifampicinu, fenobarbitalu, karbamazepinu nebo fenytoinu, a mohou tak systémovou koncentraci bazedoxifenu snížit. Snížení hladiny bazedoxifenu může provázet zvýšené riziko endometriální hyperplazie (viz bod 4.4).

Bazedoxifen nepodléhá metabolismu prostřednictvím cytochromu P450 nebo jen velmi málo. Bazedoxifen neindukuje ani neinhibuje činnost hlavních izoenzymů cytochromu CYP a pravděpodobně nebude prostřednictvím metabolismu zprostředkovaného cytochromem CYP interagovat s jinými současně podávanými léčivými přípravky.

Mezi bazedoxifenem a následujícími léčivými přípravky nebyly zaznamenány žádné podstatné farmakokinetické interakce: ibuprofen, atorvastatin a azithromycin nebo antacida s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

CE/BZA je určen pouze pro ženy po menopauze a je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz bod 4.3). O užívání CE/BZA těhotnými ženami nejsou k dispozici žádná data. Pokud během léčby CE/BZA dojde k otěhotnění, musí být léčba okamžitě zastavena.

Výsledky většiny dosud vypracovaných epidemiologických studií týkajících se neúmyslného vystavení plodu estrogenům neindikují žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

Studie na králících prokázaly reprodukční toxicitu samotného bazedoxifenu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Kojení

CE/BZA je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Není známo, zda dochází k vylučování bazedoxifenu do mateřského mléka. V mléku matek užívajících CE bylo nalezeno zjištělné množství estrogenu. Bylo prokázáno, že podávání estrogenu kojícím matkám snižuje kvantitu i kvalitu mléka.

Fertilita

Ke zjištění účinků kombinace CE a BZA na reprodukci nebyly provedeny žádné studie na zvířatech.

Studie na potkanech prokázaly nežádoucí účinky bazedoxifenu na fertilitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

CE/BZA má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Klinické testy monoterapie za použití bazedoxifenu prokázaly nežádoucí účinek somnolence a pacientky by si proto měly být vědomy potenciálního účinku na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U pacientek, kterým je v rámci monoterapie podáván bazedoxifen, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny vizuální příznaky jako snížená ostrost vidění nebo zamlžené vidění. Pokud se podobné příznaky objeví, pacientky se mají vyhnout řízení a obsluhování strojů, které vyžadují přesné vizuální vnímání, dokud příznaky neustoupí či dokud se o bezpečnosti obsluhování strojů neporadí s lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem jsou bolesti břicha, které se v klinických studiích vyskytly u více než 10 % pacientek.

Vzácně může dojít k vážným žilním tromboembolickým příhodám (v méně než 1 případě z 1 000 pacientek).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka obsahuje nežádoucí účinky pozorované u CE/BZA (n = 3 168) v klinických studiích kontrolovaných placebem. Nežádoucí účinky jsou kategorizovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace		Vulvovaginální kandidóza		
Cévní poruchy				Žilní tromboembolická příhoda (plicní embolie, trombóza retinální žíly, hluboká žilní trombóza nebo tromboflebitida)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Zácpa, průjem, nauzea		
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče		
Vyšetření		Snížení hladiny triglyceridů v krvi		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko karcinomu prsu

Riziko karcinomu prsu související s užíváním samostatných estrogenů popisuje několik studií. Rizika pro uživatelky samostatných estrogenů jsou nižší než v případě uživatelek kombinace estrogen-progestagen. Poměr rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4). Níže jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největší randomizované studie kontrolované placebem (studie organizace WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

US WHI – skupina užívající samostatný estrogen – dodatečné riziko karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věk (roky)	Výskyt na 1 000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizik a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelek ET za pět let (95% interval spolehlivosti)
CE – samostatný estrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

**Studie organizace WHI u žen po odstranění dělohy, která neprokazuje zvýšení rizika karcinomu prsu.*

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhadované dodatečné riziko karcinomu prsu během 5 let užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen bez HRT za pět let (50–54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 uživatelek HRT po pěti letech
Jen estrogen			
50	13,3	1,2	2,7

** Na základě výchozí míry výskytu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²).*

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Odhadované dodatečné riziko karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1 000 žen bez HRT za deset let (50–59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1 000 uživatelek HRT po deseti letech
Jen estrogen			
50	26,6	1,3	7,1

** Na základě výchozí míry výskytu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²).*

Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil výskytu karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Riziko endometriálního karcinomu

Ženy po menopauze s dělohou

Riziko endometriálního karcinomu se týká přibližně 5 z 1 000 žen s dělohou, které nepodstupují hormonální substituční léčbu.

U žen s dělohou se použití hormonální substituční léčby se samotnými estrogeny nedoporučuje, protože zvyšuje riziko výskytu endometriálního karcinomu (viz bod 4.4). V závislosti na délce léčby samotným estrogenem a dávce estrogenu se nárůst rizika endometriálního karcinomu v epidemiologických studiích pohybuje mezi 5 a 55 samostatnými případy diagnostikovanými na 1 000 žen ve věku mezi 50 a 65 lety.

Bazedoxifen obsažený v CE/BZA snižuje riziko endometriální hyperplazie, ke které může dojít při užívání samostatného estrogenu (viz bod 4.4). Endometriální hyperplazie může být příčinou endometriálního karcinomu.

Karcinom ovarií

Používání HRT obsahující samotný estrogen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50 - 54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50 - 54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko žilní tromboembolie

Studie léčby osteoporózy bazedoxifenem (průměrný věk = 66,5 roku) zaznamenaly výskyt VTE na 1 000 let ženy v období 3leté studie ve výši 2,86 ve skupině užívající bazedoxifen (20 mg) a 1,76 ve skupině užívající placebo. V případě 5leté studie byla míra výskytu 2,34 ve skupině užívající bazedoxifen (20 mg) a 1,56 ve skupině užívající placebo. Po 7 letech byla míra výskytu VTE na 1 000 žen za 1 rok 2,06 ve skupině užívající bazedoxifen a 1,36 ve skupině užívající placebo.

Užívání estrogenů riziko VTE zvyšuje (viz bod 4.4). Výskyt podobné reakce je pravděpodobnější během prvního roku léčby. Níže jsou shrnuty výsledky největší randomizované studie:

Studie WHI – skupina užívající samotný estrogen – dodatečné riziko VTE během 5 let užívání

Věk (roky)	Výskyt na 1 000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelů ET
Perorálně podávaný samostatný estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*studie žen bez dělohy

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

S léčbou samotnými estrogeny je spojeno až 1,5násobné zvýšení rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko nezávisí na věku ani na délce léčby, protože je však na věku velmi závislé základní riziko, celkové riziko cévní mozkové příhody se u žen, které podstupují hormonální léčbu, bude s přibývajícím věkem zvyšovat (bod 4.4). Dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody za pět let používání bylo vyhodnoceno v největší randomizované studii u žen bez dělohy (WHI) ve věku 50–59 let.

Kombinované studie WHI – Dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody* během 5 let používání

Věk (roky)	Výskyt na 1 000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelů HRT za pět let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*nebylo rozlišováno mezi ischemickou a krvácivou cévní mozkovou příhodou.

Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s monoterapií pomocí CE nebo bazedoxifenu

Nežádoucí účinky jsou kategorizovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) či není známo (kategorii nelze z dostupných dat odhadnout).

Nežádoucí účinky zaznamenané v souvislosti s monoterapií pomocí CE.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace		Vaginitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)			Růst benigního meningeomu; fibrocystické onemocnění prsu	Zvětšení jaterního hemangiomu
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Angioedém; anafylaktoidní nebo anafylaktická reakce; kopřivka	
Poruchy metabolismu a výživy			Intolerance glukosy	Zhoršení porfyrie; hypokalcemie (u pacientů s chorobou, která je činí náchylnými k těžké hypokalcemii)
Psychiatrické poruchy		Demence; deprese; změny nálad; změny libida	Podrážděnost	
Poruchy nervového systému		Migréna; bolesti hlavy; závrať; nervozita	Zhoršení epilepsie	Zhoršení chorey
Poruchy oka		Intolerance vůči kontaktním čočkám		
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Zhoršení astma	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea	Pankreatitida; ischemická kolitida; zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Abnormální ochlupení; vyrážka; pruritus; chloasma		Erythema multiforme; erythema nodosum
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie; křeče nohou			
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsou	Bolestivost prsů, zvýšená citlivost, zvětšení, výtok, leukorea	Změna v cervikálním ektropiu a sekreci	Bolest v pánvi	

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Vyšetření	Změny tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení)			Zvýšení krevního tlaku

Nežádoucí účinky zaznamenané v souvislosti s monoterapií pomocí basedoxifenu

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy nervového systému		Somnolence		
Poruchy oka			Trombóza retinální žíly	Snížená ostrost vidění, zamlžené vidění, fotopsie, defekt zorného pole, poškození zraku, suché oči, edém očního víčka, blefarospasmus, bolest oka a otok oka
Srdeční poruchy				Palpitace
Cévní poruchy	Nával horka		Hluboká žilní trombóza; povrchní tromboflebitida	
Respirační, hrudní a mediastální poruchy			Plicní embolie	
Gastrointestinální poruchy		Sucho v ústech		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka; vyrážka; pruritus		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče (včetně křeče nohou)			
Celkové poruchy a lokální reakce v místě podání	Periferní edém			
Vyšetření		Zvýšení hladiny triglyceridů v krvi; alaninaminotransferázy; aspartátaminotransferázy		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování se doporučuje sledovat pacienta na veškeré známky či příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

Mezi příznaky předávkování léčivými přípravky obsahujícími estrogen u dospělých a dětí patří nauzea, zvracení, zvýšená citlivost prsů, závrať, bolest břicha, ospalost/únava; u žen může dojít ke krvácení při vysazení přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému; estrogeny, kombinace s jinými léčivy: kód ATC: G03CC07

Mechanismus účinku

CE/BZA kombinuje CE se selektivním modulatorem estrogenových receptorů (SERM), BZA, což se označuje jako tkáňově selektivní estrogenový komplex (TSEC). Aktivními složkami CE jsou především sulfátové estery estronu, sírany equilinu a 17 α / β -estradiol. Tyto látky nahrazují úbytek tvorby estrogenu u žen v menopauze a zmírňují příznaky menopauzy. Poněvadž estrogeny podporují růst endometria, zvyšují samotné estrogeny riziko endometriální hyperplazie a karcinomu. Přidání bazedoxifenu, který působí jako antagonist estrogenových receptorů v děloze, výrazně snižuje riziko endometriální hyperplazie vyvolané estrogenem u žen, které nepodstoupily hysterektomii.

Klinická účinnost a bezpečnost

CE/BZA byl hodnocen na vzorku 4 868 žen po menopauze, které se účastnily pěti studií 3. fáze. Z tohoto vzorku bylo 1 585 žen léčeno 0,45 mg CE/20 mg BZA a 1 241 bylo podáváno placebo. Hodnotilo se dlouhodobé vystavení CE/BZA po dobu až 2 let. 3 322 žen bylo CE/BZA vystaveno po dobu alespoň jednoho roku a 1 999 žen bylo přípravku vystaveno po dobu dvou let.

Zmírnění příznaků nedostatku estrogenů a vzorce krvácení

Zmírnění příznaků menopauzy bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby. Ve studii o délce 12 týdnů došlo při podávání CE 0,45 mg/BZA 20 mg k významnému snížení množství a závažnosti návalů horka v porovnání s placebem v týdnu 4 a 12.

Ve studii byla hlášena amenorea u 97 % žen, které užívaly CE 0,45 mg/BZA 20 mg v průběhu 10. až 12. měsíce. Nepravidelné krvácení a špinění bylo hlášeno ve skupině s CE 0,45 mg/BZA 20 mg u 7 % žen v průběhu prvních 3 měsíců léčby a u 3 % žen v průběhu 10. až 12. měsíce.

V další studii byla hlášena amenorea u 96 % žen, které užívaly CE 0,45 mg/BZA 20 mg v průběhu 10. až 12. měsíce. Nepravidelné krvácení a špinění bylo hlášeno ve skupině s CE 0,45 mg/BZA 20 mg u 8 % žen v průběhu prvních 3 měsíců a u 4 % žen v průběhu 10. až 12. měsíce.

Hustota prsní tkáně

Podávání CE 0,45 mg/BZA 20 mg prokázalo ve srovnání s placebem podobné změny mamografické hustoty za 1 rok léčby.

Riziko karcinomu prsu

V observační studii nových uživatelů z pěti velkých amerických databází pojištění s průměrnou dobou následného sledování 22 měsíců byla míra výskytu karcinomu prsu u uživatelů CE/BZA, vypočtená na základě 55 případů, 27,21/10 000 osoboroků (95% CI: 19,91; 34,51). Míra výskytu u uživatelů kombinované hormonální léčby estrogenem a progestinem, vypočtená na základě 231 případů, byla 36,33/10 000 osoboroků (95% CI: 30,42; 42,24). Dlouhodobý vliv CE/BZA na riziko výskytu karcinomu prsu zůstává neznámý.

Riziko cévní mozkové příhody

V observační studii nových uživatelů z pěti velkých amerických databází pojištění s průměrnou dobou následného sledování 10–11 měsíců byla míra výskytu cévní mozkové příhody u uživatelů CE/BZA, vypočtená na základě 15 případů, 14,04/10 000 osoboroků (95% CI: 1,03; 27,05). Míra výskytu u uživatelů kombinované hormonální léčby estrogenem a progestinem, vypočtená na základě 41 případů, byla 13,36/10 000 osoboroků (95% CI: 7,11; 19,61). Dlouhodobý vliv CE/BZA na riziko výskytu cévní mozkové příhody zůstává neznámý.

Účinky na hustotu kostního minerálu (BMD)

V jednorocní studii podávání CE 0,45 mg/BZA 20 mg prokázalo významný rozdíl od výchozí hodnoty v BMD bederní páteře (+1,52 %) ve 12. měsíci v porovnání s placebem. Tato změna BMD byla podobná změně pozorované při podávání samotného bazedoxifenu 20 mg (+1,35 %) a menší než změna pozorovaná při podávání CE 0,45 mg/medroxyprogesteronu 1,5 mg (+2,58 %) v téže studii.

Starší pacientky

Z celkového počtu žen léčených CE /BZA 20 mg ve fázi III klinických studiích bylo 2,4 % (n=77) ve věku ≥ 65 let. Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u žen ve věku > 65 let a u žen mladších, nelze však vyloučit zvýšenou citlivost u některých starších pacientek.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií CE/BZA u všech podskupin pediatrické populace při „léčbě příznaků nedostatku estrogenů u žen po menopauze“ (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie CE/BZA byly provedeny u zdravých žen po menopauze, u kterých došlo k menopauze přirozeně nebo které podstoupily oboustrannou ovariectomii.

Následné vícenásobné dávky CE 0,45 mg/BZA 20 mg, střední hodnoty ustáleného stavu farmakokinetických parametrů pro CE a bazedoxifen (upravené výchozí hodnoty pro celkový estron) jsou shrnuty níže.

Střední hodnota ± Farmakokinetické parametry ustáleného stavu pro jednotlivou dávku (n=24)			
	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	AUC _{ss} (ng h/ml)
Bazedoxifen	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Upravené výchozí hodnoty celkového estronu	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Absorpce

Po jednotlivé dávce CE/BZA jsou bazedoxifen a výchozí upravený celkový estron absorbovány po dobu $t_{\max}$ přibližně 2 hodiny a 8,5 hodin v tomto pořadí. Když byly jednotlivé dávky CE 0,625 mg/BZA 20 mg podávány s jídlem s vysokým obsahem tuku, nedošlo k ovlivnění hodnoty bazedoxifen $C_{\max}$, ale plocha pod křivkou (AUC) vzrostla přibližně o 25 %. Jídlo má malý nebo žádný vliv na expozici CE.

CE/BZA lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Při následném podávání BZA samostatně byl pozorován lineární nárůst v koncentracích plazmy pro jednotlivé dávky od 0,5 mg až do 120 mg a pro vícenásobné denní dávky od 1 mg do 80 mg. Absolutní biologická dostupnost BZA je přibližně 6 %.

CE jsou rozpustné ve vodě a jsou dobře absorbovány gastrointestinálním traktem po uvolnění z léčivého přípravku. Proporcionalita dávky estrogenu byla hodnocena ve dvou studiích CE. Nárůst proporcionality dávky u AUC a $C_{\max}$ byl pozorován v celé škále od 0,3 mg do 0,625 mg CE pro celkový (konjugovaný plus nekonjugovaný) equilin, celkový výchozí upravený estron a nekonjugovaný výchozí upravený estron.

Distribuce

Distribuce konjugovaných estrogenů a bazedoxifenu po podání CE/BZA nebyla studována.

Po podání intravenózní dávky 3 mg samotného BZA je distribuční objem $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA je silně vázán (98 % - 99 %) na plazmatické proteiny *in vitro*, ale neváže se na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG).

Distribuce exogenních estrogenů je podobná distribuci endogenních estrogenů. Estrogeny jsou v těle široce distribuovány a obecně se vyskytují ve vyšších koncentracích v cílových orgánech pohlavních hormonů. Estrogeny cirkulují v krevním oběhu převážně vázané na SHBG a albumin.

Biotransformace

Metabolická dispozice konjugovaných estrogenů a BZA po podání konjugovaných estrogenů/BZA nebyla studována.

Cirkulující estrogeny existují v dynamické rovnováze metabolických interkonverzí. 17β-estradiol se reverzibilně přeměňuje na estron a oba se mohou přeměnit na estriol, který je hlavním močovým metabolitem. U žen po menopauze je významná část cirkulujících estrogenů přítomna v podobě sulfátových konjugátů, zejména estron sulfátu, který slouží jako cirkulující rezervoár pro tvorbu aktivních estrogenů.

U žen po menopauze byla zjištěna metabolická dispozice bazedoxifenu po perorálním podání 20 mg radioaktivně značeného BZA. BZA je u žen rozsáhle metabolizován. Hlavní metabolickou cestou je glukuronidace. Je patrný malý či žádný metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450. Hlavním

cirkulujícím metabolitem je bazedoxifen-5-glukuronid. Koncentrace tohoto glukuronidu jsou přibližně 10krát vyšší než u nezměněného BZA v plazmě.

Eliminace

Po jedné dávce CE/BZA upravené podle základní hodnoty je celkový estron (který představuje CE) eliminován s poločasem přibližně 17 hodin. BZA je eliminován s poločasem přibližně 30 hodin. Při každodenním podávání je dosaženo ustálených koncentrací druhý týden.

Složky CE, 17 β -estradiol, estron a estriol jsou vylučovány v moči společně s glukuronidem a sulfátovými konjugáty.

Clearance BZA je $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg při intravenózním podání. Hlavní vylučovací cestou radioaktivně značeného BZA je stolice, méně než 1 % dávky je eliminováno v moči.

Zvláštní populace

Starší pacientky

Bezpečnost a účinnost CE/BZA nebyla u žen starších 75 let hodnocena.

Farmakokinetika jedné dávky 20 mg BZA byla hodnocena ve studii u 26 zdravých žen po menopauze. Ve srovnání s ženami ve věku 51 až 64 let (n=8) a ženami 65 až 74 let (n=8) se projevilo průměrně 1,5násobné zvýšení AUC a u žen starších 75 let (n=8) se projevilo 2,6násobné zvýšení AUC. Toto zvýšení lze s největší pravděpodobností vysvětlit změnami ve funkci jater způsobenými věkem.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika CE/BZA nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena.

Pro monoterapii bazedoxifenem jsou k dispozici omezené klinické údaje (n=5) u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min.). Těmto subjektům byla podávána jednotlivá dávka 20 mg BZA. V moči je eliminováno zanedbatelné množství (<1 %) BZA. Při zhoršené funkci ledvin je patrný malý nebo žádný vliv na farmakokinetiku bazedoxifenu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika CE/BZA nebyla u žen s poruchou funkce jater hodnocena.

Dispozice jednotlivé dávky 20 mg bazedoxifenu byla porovnávána s ženami s poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A [n=6], B [n=6] a C [n=6]) a subjektů s normální funkcí jater (n=18). V průměru se u žen s poruchou funkce jater projevilo 4,3násobné zvýšení AUC ve srovnání s kontrolním vzorkem. U žen s jaterní nedostatečností nebyla bezpečnost a účinnost dále hodnocena. Použití CE/BZA u této populace je kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Index tělesné hmotnosti (BMI)

Ve farmakokinetické studii (n=24) měl BMI malý vliv na systémovou expozici k CE a BZA.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie kancerogenity, mutagenity a poškození fertility s CE/BZA nebyly prováděny. Následující údaje jsou založeny na závěrech ve studiích s bazedoxifenem.

V 6měsíčních studiích kancerogenity u transgenních myší byl pozorován zvýšený výskyt benigních ovariálních granulózobuněčných nádorů u myších samic, které dostávaly 150 nebo 500 mg/kg/denně. Systémová expozice (AUC) bazedoxifenu u těchto skupin byl 35násobek a 69násobek hodnoty u žen po menopauze, kterým bylo podáváno 20 mg/denně po dobu 14 dnů.

Ve dvouleté studii kancerogenity u potkanů byl pozorován vyšší výskyt benigních, ovariálních granulózobuněčných nádorů u potkaních samic při koncentraci v potravě 0,03 % a 0,1 %. Systémová expozice (AUC) bazedoxifenu u těchto skupin byl 2,6násobek a 6,6násobek hodnoty u žen po menopauze, kterým bylo podáváno 20 mg/denně po dobu 14 dnů.

Pozorování benigních ovariálních granulózobuněčných nádorů u myších a potkaních samic, kterým byl podáván bazedoxifen je účinek lékové skupiny SERM související s farmakologií hlodavců při léčbě během jejich reprodukčního života, kdy jsou jejich vaječníky funkční a odpovídají na hormonální stimulaci.

Bazedoxifen vyvolával specificky u samic potkanů nefropatie (kortikomedulární nefrokalcinózu a pokročilou spontánní chronickou progresivní nefropatii) a související adenomy a karcinomy při poměrech expozice 0,05 až 4násobku a při dávkovacích poměrech na základě plochy povrchu (mg/m^2) přibližně 0,6 až 22násobku klinické dávky 20 mg. Tyto nálezy jsou pravděpodobně specifické pro potkany a nejsou relevantní pro člověka. V 18měsíční studii účinků na kosti starších ovariektomizovaných opic cynomolgus při poměrech expozice 0,05 až 16,3násobku a při dávkovacích poměrech na základě plochy povrchu (mg/m^2) přibližně 0,2 až 24násobku klinické dávky 20 mg byly pozorovány karcinomy ledvinových buněk. U těchto nádorů je známo, že se objevují u starých primátů mimo člověka; byly považovány za spontánní u starších opic a irelevantní pro člověka.

BZA nebyl genotoxický ani mutagenní v baterii testů, včetně analýzy bakteriální reverzní mutace *in vitro*, analýzy dopředné mutace buněk savců *in vitro* na thymidinkinázu (TK+/-) lokus v myších buňkách lymfomu L5178Y, analýzy chromozomové aberace *in vitro* v ovárii čínského křečka (CHO) a analýzy mikrojadér myší *in vivo*.

Studie reprodukční toxicity a poškození fertility s CE/BZA nebyly prováděny. Následující údaje jsou založeny na závěrech ve studiích s BZA.

V králičích studiích s BZA byly u plodů zaznamenány potraty a zvýšený výskyt anomálií srdce (defekt komorového septa) a kosterního systému (zpožděná osifikace, deformace, porucha souososti, zejména u páteře a lebky) při toxických dávkách během těhotenství $\geq 0,5 \text{ mg/kg/denně}$ (1,5násobek lidské expozice). Léčba potkanů pomocí BZA při toxických dávkách během těhotenství $\geq 1 \text{ mg/kg/denně}$ ($\geq 0,4$ násobek lidské dávky na základě plochy povrchu těla) vedla ke snížení počtu živých plodů a k poklesu tělesné hmotnosti plodů. Nebyly pozorovány žádné vývojové anomálie plodů.

Samicím potkanů byly podávány denní dávky 0,3 až 30 mg/kg (0,15 až 14,6násobek lidské dávky na základě plochy povrchu těla, mg/m^2 [dávka 20 mg/kg u lidí odpovídá 12,3 mg/m^2]) před a během páření s neléčenými samci. Ve všech skupinách samic léčených bazedoxifenem byly negativně ovlivněny estrální cyklus a plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety s konjugovanými estrogeny

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza
Prášková celulóza
Hypromelosa 2208/100 000 (E464)
Magnesium-stearát
Fosforečnan vápenatý

Inertní plnicí potah

Sacharosa
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolosa
Hypromelosa 2910/6 (E 464)
Hypromelosa 2910/15 (E464)
Makrogol (400)

Bazedoxifenový aktivní potah

Sacharosa
Hypromelosa 2910/3 (E464)
Sacharosa-monopalmitát
Kyselina askorbová

Barevný potah

Hypromelosa 2910/6 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (400)
Červený oxid železitý (E172)

Bezbarvý potah

Hyetelosa
Povidon (E1201)
Polydextrosa (E1200) (obsahuje glukosu a sorbitol)
Roztok maltitolu
Poloxamer 188

Potisková barva

Černý oxid železitý (E172)
Propylenglykol (E1520)
Hypromelosa 2910/6

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření blistru spotřebujte do 60 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Aclar/PVC blistr obsahují 28 tablet s řízeným uvolňováním. Jednotlivý blistr je zataven v hliníkové folii s absorbérem kyslíku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL rozhodnutí o registraci

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/960/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. prosince 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 11. listopadu 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním
konjugované estrogy/bazedoxifen

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogenů a 20 mg bazedoxifenu ve formě bazedoxifen-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: laktosu, sacharosu, polydextrosu a roztok maltitolu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s řízeným uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Spolkněte celou tabletu.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po otevření blistru spotřebujte do 60 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/960/001 28 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA DÍLČÍM VNITŘNÍM OBALU

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním
konjugované estrogy/bazedoxifen

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogenů a 20 mg bazedoxifenu ve formě bazedoxifen-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: laktosu, sacharosu, polydextrosu a roztok maltitolu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s řízeným uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Spolkněte celou tabletu.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření blistru spotřebujte do 60 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/960/001 28 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
--

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním
konjugované estrogy/bazedoxifen

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním konjugované estrogenu/bazedoxifen

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek DUAVIVE a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DUAVIVE používat
3. Jak se přípravek DUAVIVE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DUAVIVE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DUAVIVE a k čemu se užívá

Přípravek DUAVIVE je léčivý přípravek, který obsahuje dvě léčivé látky: konjugované estrogenu a bazedoxifen. Konjugované estrogenu jsou léčivé přípravky, které patří do skupiny léčivých přípravků zvaných hormonální substituční léčba (HRT). Bazedoxifen patří do skupiny nehormonálních léčivých přípravků zvaných selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM).

Přípravek DUAVIVE je určen k užívání ženami po menopauze, jimž nebyla odebrána děloha a po dobu posledních 12 měsíců neměly přirozenou periodu.

Přípravek DUAVIVE je indikován ke:

Zmírnění příznaků vyskytujících se po menopauze

V průběhu menopauzy se v těle ženy snižuje tvorba estrogenu. To může způsobit různé příznaky, jako například návaly horka v oblasti obličeje, krku a hrudníku. Přípravek DUAVIVE zmírňuje příznaky po menopauze. Tento přípravek Vám bude předepsán pouze v případě, že Vás příznaky výrazně omezují při provádění každodenních činností a Váš lékař rozhodne, že jiné druhy HRT pro Vás nejsou vhodné.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DUAVIVE užívat

Lékařská anamnéza a pravidelné prohlídky

Užívání přípravku DUAVIVE s sebou nese rizika, která je třeba zvážit při rozhodování, zda přípravek začít užívat, nebo zda v jeho užívání pokračovat.

Nejsou žádné zkušenosti s léčbou přípravkem DUAVIVE u žen s předčasnou menopauzou (v důsledku selhání vaječníků nebo chirurgického zákroku).

Než začnete tento léčivý přípravek užívat, Váš lékař se seznámí s Vaší lékařskou anamnézou a anamnézou členů Vaší rodiny. Váš lékař může rozhodnout o provedení lékařského vyšetření. Může zahrnovat vyšetření Vašich prsů a v nezbytných případech nebo v případě zvláštních obav i vnitřní vyšetření. Sdělte svému lékaři, zda máte nějaké zdravotní problémy nebo trpíte nějakým onemocněním.

Pokud začnete tento léčivý přípravek užívat, měla byste chodit ke svému lékaři na pravidelné kontroly (alespoň jednou ročně). Během těchto kontrol konzultujte se svým lékařem přínosy a rizika dalšího užívání přípravku DUAVIVE. Doporučujeme Vám:

- chodit na pravidelný rentgen prsů a vyšetření děložního hrdla v souladu s doporučeními lékaře,
- pravidelně kontrolovat své prsy a sledovat, zda u nich nedochází k nějakým změnám, například k tvorbě dolíčků v kůži, změnám v oblasti bradavek nebo k tvorbě viditelných či citelných bulek.

Přípravek DUAVIVE neužívejte

- Pokud jste alergická na konjugované estrogény, bazedoxifen nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Pokud máte nebo jste měla karcinom prsu nebo pokud je u Vás podezření na jeho výskyt.
- Pokud máte nebo jste měla karcinom, který je citlivý na estrogény, například karcinom děložní sliznice (endometrium), nebo pokud je u Vás podezření na jeho výskyt.
- Pokud u Vás v poslední době docházelo k vaginálnímu krvácení z nejasných příčin.
- Pokud trpíte nadměrným zvětšením děložní sliznice (endometriální hyperplazií), se kterým se neléčíte.
- Pokud máte nebo se u Vás vyskytla krevní sraženina v žíle (trombóza), např. v nohou (hluboká žilní trombóza), v plicích (plicní embolie) nebo v očích (trombóza retinální žíly).
- Pokud trpíte poruchou srážlivosti krve (například nedostatkem proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu).
- Pokud máte nebo jste v nedávné době prodělala chorobu způsobenou krevními sraženinami v tepnách, například infarkt myokardu, mozkovou příhodu nebo anginu pectoris.
- Pokud máte nebo jste někdy prodělala onemocnění jater a Vaše jaterní testy nevykazují normální hodnoty.
- Pokud jste těhotná, mohla byste otěhotnět nebo pokud kojíte.
- Pokud trpíte porfyrií - vzácným dědičným onemocněním krve.

Pokud si některým z výše uvedených bodů nejste jista, **poradte se** před užitím přípravku **se svým lékařem**. Pokud se některý z výše uvedených příznaků poprvé projeví během užívání tohoto přípravku, okamžitě jeho užívání přerušte a ihned se poradte se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poradte se svým lékařem, pokud se u Vás v minulosti někdy vyskytly některé z následujících potíží. Během léčby přípravkem DUAVIVE by se mohly projevit znovu nebo by se mohly zhoršit. Pokud se u Vás některý z nich projeví, měla byste častěji chodit na kontroly ke svému lékaři:

- myomy uvnitř dělohy
- růst výstelky děložní sliznice mimo dělohu (endometrióza) nebo anamnéza nadměrného růstu děložní sliznice (endometriální hyperplazie)
- zvýšené riziko vzniku krevních sraženin [viz „krevní sraženiny v žíle (trombóza)“]
- zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu s pozitivitou estrogenových receptorů (např. matka, sestra nebo babička měla rakovinu prsu)
- vysoký krevní tlak
- onemocnění jater, např. benigní (nezhoubný) nádor jater
- cukrovka

- žlučníkové kameny
- migréna nebo silná bolest hlavy
- vzácné onemocnění imunitního systému, které ovlivňuje mnoho orgánů v těle (systémový lupus erythematosus, SLE)
- záchvaty (epilepsie)
- astma
- onemocnění ovlivňující ušní bubínek a sluch (otoskleróza)
- vysoká hladina tuku v krvi (triglyceridy)
- zadržování tekutin v důsledku srdečních nebo ledvinových poruch

Okamžitě přestaňte přípravek DUAVIVE užívat a vyhledejte lékaře, pokud si všimnete některého z následujících příznaků:

- Některý z příznaků uvedených v části „Přípravek DUAVIVE neužívejte“.
- Žloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka). Tyto příznaky mohou znamenat onemocnění jater.
- Výrazné zvýšení krevního tlaku (příznaky mohou být bolest hlavy, únava, závratě).
- Migrenózní bolesti hlavy, které se u Vás objeví poprvé.
- Pokud otěhotníte.
- Všimnete si příznaků doprovázejících krevní sraženiny, např. bolestivých otoků a zarudnutí nohou, náhlých bolestí hrudníku nebo dýchacích obtíží. Další informace viz část „Krevní sraženiny v žíle (trombóza)“.

Přípravek DUAVIVE a nádorové onemocnění

Nadměrné zvětšení děložní sliznice (endometriální hyperplazie) a nádorové onemocnění děložní sliznice (endometriální karcinom)

Tento přípravek obsahuje konjugované estrogény a bazedoxifen a používá se při léčbě u žen s děložou.

Když užíváte přípravek DUAVIVE, neužívejte jiné estrogény, protože by mohlo dojít ke zvýšení rizika endometriální hyperplazie.

Pokud se u Vás vyskytne vaginální krvácení z nejasných příčin, **obraťte se co nejdříve na svého lékaře.**

Nádorové onemocnění prsu

Důkazy prokazují, že užívání hormonální substituční terapie (HRT) obsahující pouze estrogen zvyšuje riziko nádorového onemocnění prsu. Další riziko záleží na tom, jak dlouho HRT užíváte. Toto dodatečné riziko se stane zjevným během 3 let užívání. Po ukončení HRT dodatečné riziko v průběhu času klesá, ale může přetrvávat až po dobu 10 let nebo více, pokud jste HRT užívala po dobu delší 5 let.

Vliv přípravku DUAVIVE na riziko nádorového onemocnění prsu se pravděpodobně pohybuje ve stejném rozsahu jako u kombinované HRT estrogenem a progestinem.

Pravidelně kontrolujte své prsy. Navštivte co nejdříve svého lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli změn, jako například:

- dolíčků v kůži,
- změn v oblasti bradavek,
- jakýchkoli viditelných nebo citelných bulek.

Karcinom vaječníků (ovarií)

Výskyt karcinomu vaječníků je poměrně vzácný – mnohem vzácnější než nádorové onemocnění prsu. Užívání HRT obsahující samotný estrogen je spojeno s mírně zvýšeným rizikem karcinomu vaječníků. Riziko karcinomu vaječníků se mění s věkem. Například u přibližně 2 žen z 2 000 ve věku 50 až 54 let, které neužívají HRT, bude během 5letého období diagnostikován karcinom vaječníků. U žen, které

užívaly HRT po dobu 5 let, budou přibližně 3 případy na 2 000 uživatelů (tj. přibližně 1 případ navíc). V případě jakýchkoli znepokojení se poraďte se svým lékařem.

Vliv přípravku DUAVIVE na riziko nádorového onemocnění vaječníků není znám.

Přípravek DUAVIVE a Vaše srdce a krevní oběh

Krevní sraženiny v žíle (trombóza)

Přípravek DUAVIVE může zvýšit riziko krevních sraženin.

Monoterapie samotnými estrogeny a bazedoxifenem zvyšuje riziko tvorby krevních sraženin v žilách (hluboká žilní trombóza neboli DVT), a to především během prvního roku užívání těchto přípravků.

Krevní sraženiny mohou být závažné, a pokud se sraženina dostane do plic, může způsobit bolesti hrudníku, dušnost, kolaps nebo dokonce smrt.

Jelikož se pravděpodobnost tvorby krevních sraženin zvyšuje s věkem a také v následujících případech, informujte ihned svého lékaře:

- pokud nemůžete po dlouhou dobu chodit v důsledku velkého chirurgického zákroku, zranění nebo nemoci (pokud musíte podstoupit chirurgický zákrok, viz také bod 3),
- pokud trpíte výraznou nadváhou ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$),
- pokud máte problémy se srážlivostí krve, které vyžadují dlouhodobou léčbu lékem používaným k prevenci krevních sraženin,
- pokud měl někdo z Vašich blízkých příbuzných někdy krevní sraženinu v noze, plicích či jiném orgánu,
- pokud trpíte onemocněním systémový lupus erythematosus (SLE),
- pokud máte nádorové onemocnění.

Pokud pro Vás platí některá z výše uvedených podmínek, poraďte se se svým lékařem před užitím tohoto přípravku.

Srdeční choroba (infarkt myokardu)

Neexistují žádné důkazy o tom, že HRT zabrání infarktu myokardu. Randomizované kontrolované údaje neukázaly žádné zvýšené riziko ischemické choroby srdeční u žen po hysterektomii užívajících pouze estrogen.

Mozková mrtvice

Riziko mozkové mrtvice je asi 1,5krát vyšší u pacientek užívajících HRT než u pacientek, které takové přípravky neužívají. Počet dalších případů mozkové mrtvice v důsledku užívání HRT se s věkem zvyšuje.

U žen ve věku 50 až 60 let, které HRT neužívají, se očekává, že v průměru u 8 z 1 000 dojde během období 5 let k mrtvici. U žen ve věku 50 až 60 let, které užívají HRT, dojde k 11 případům u 1 000 uživatelů během období 5 let (tj. 3 případy navíc).

Vliv přípravku DUAVIVE na riziko mozkové mrtvice se pravděpodobně pohybuje ve stejném rozsahu jako u kombinované HRT estrogenem a progestinem.

Mezi další faktory, které mohou zvýšit riziko mozkové příhody, patří:

- pokročilý věk,
- vysoký krevní tlak,
- kouření,
- nadměrné požívání alkoholu,
- nepravidelný srdeční tep.

Pokud podstupujete operaci

Pokud se chystáte podstoupit operaci, informujte operujícího lékaře, že užíváte přípravek DUAVIVE. Je možné, že budete muset přípravek DUAVIVE přestat užívat asi 4 až 6 týdnů před operací, aby se snížilo riziko vzniku krevní sraženiny (viz Krevní sraženiny v žíle). Zeptejte se svého lékaře, kdy můžete začít tento přípravek opět užívat.

V případě pochybností se před užitím tohoto přípravku poraďte se svým lékařem.

Další zdravotní potíže

Pokud trpíte některými z následujících potíží, měl by Vás lékař podrobit dalšímu sledování:

- ledvinové poruchy,
- již existující vysoká hladina tuku v krvi (triglyceridy),
- jaterní poruchy,
- astma,
- záchvaty (epilepsie),
- migréna,
- systémový lupus erythematosus (SLE – vzácné onemocnění imunitního systému, které ovlivňuje mnoho orgánů v těle),
- retence tekutin.

Léčba estrogenem nebrání ztrátě paměti. Existují důkazy prokazující zvýšené riziko ztráty paměti u žen, které začnou užívat léčivé přípravky na bázi estrogenu po dosažení 65 let věku. Poradte se se svým lékařem.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek DUAVIVE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Některé přípravky mohou mít vliv na účinek přípravku DUAVIVE. To může vést k nepravidelnému krvácení. Týká se to následujících přípravků:

- léky proti epilepsii (jako jsou fenobarbital, fenytoin a karbamazepin);
- léky proti tuberkulóze (jako jsou rifampicin, rifabutin);
- léky proti infekci HIV (jako jsou nevirapin, efavirenz, ritonavir a nelfinavir);
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Přípravek DUAVIVE může ovlivnit účinnost některých jiných léčivých přípravků:

- lék k léčbě epilepsie (lamotrigin), protože současné užívání může zvýšit četnost záchvatů.

Těhotenství a kojení

Tento přípravek je určen k užívání pouze u žen po menopauze. Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná, nebo pokud si myslíte, že byste mohla být těhotná. Neužívejte tento přípravek, pokud kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek DUAVIVE má malé účinky na schopnost řízení dopravních prostředků nebo obsluhování strojů.

Jestliže po užití tohoto léku cítíte ospalost, měla byste se vyvarovat řízení dopravních prostředků a obsluhování strojů.

Bylo hlášeno, že složka bazedoxifenu v tomto léku způsobuje problémy se zrakem, jako je rozmazané vidění. Pokud to nastane, neměla byste řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje do té doby, než Váš lékař potvrdí, že je to bezpečné.

Přípravek DUAVIVE obsahuje laktosu, sacharosu, tekutý maltitol, glukosu a sorbitol

Pokud Vám lékař někdy sdělil, že trpíte intolerancí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře před užitím tohoto léčivého přípravku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0088 mg sorbitolu v jedné tabletě.

3. Jak se přípravek DUAVIVE užívá

Snahou Vašeho lékaře je předepsat nejnižší možnou dávku k léčbě Vašich příznaků v co nejkratší době. Poradte se se svým lékařem, pokud si myslíte, že je dávka příliš silná nebo není dostatečně silná.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jisti, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta jednou denně.

Tabletu spolkněte celou a zapijte ji sklenicí vody.

Tabletu můžete užít kdykoliv během dne, s jídlem nebo bez něj; je však vhodné užívat tabletu každý den ve stejnou dobu, což Vám pomůže nezapomenout, že máte svůj lék užít.

Měla byste pokračovat v užívání tohoto přípravku tak dlouho, jak Vám doporučí Váš lékař. Aby byl tento přípravek účinný, je třeba jej užívat denně podle předpisu.

Jestliže jste užila větší dávku přípravku DUAVIVE, než jste měla

Kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka. Pokud užijete příliš mnoho tablet, může se u Vás vyskytnout nauzea (pocit na zvracení) nebo zvracení. Můžete pociťovat zvýšenou citlivost prsů, závrať, bolest břicha, ospalost/únavu nebo prodělat krátké období vaginálního krvácení.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek DUAVIVE

Jestliže zapomenete užít tabletu, užijte ji okamžitě, jakmile si vzpomenete. Jestliže však je již téměř čas užít další tabletu, zapomenutou dávku vynechejte a užijte další tabletu v pořadí. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila zapomenutou tabletu.

Jestliže jste přestala užívat přípravek DUAVIVE

Pokud se rozhodnete přestat užívat tento přípravek před uplynutím předepsané doby léčby, měla byste se nejdříve poradit se svým lékařem.

Máte-li jakékoliv další dotazy týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek DUAVIVE a vyhledejte okamžitě lékaře, pokud se u Vás projeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- Pokud Vás postihnou migrenózní bolesti hlavy nebo silné bolesti hlavy.

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Příznaky krevní sraženiny, jako je bolestivý otok a zarudnutí nohou, náhlá bolest na hrudi a obtíže při dýchání.
- Příznaky krevní sraženiny v oku (retinální žíle), jako je jednostranná porucha zraku včetně ztráty vidění, bolesti a otoku oka, zejména jsou-li náhlé.
- Závažná alergická reakce – příznaky mohou zahrnovat náhlé sípání a bolest na hrudi nebo tíhu na hrudi, otok očních víček, obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, obtíže při dýchání, kolaps.
- Otok očí, nosu, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, obtíže při dýchání, těžké závratě nebo mdloby, kožní vyrážka (příznaky angioedému).
- Příznaky zánětu slinivky, které mohou zahrnovat silnou bolest v nadbříšku, která se může šířit do zad, doprovázenou otokem břicha, horečkou, pocitem na zvracení a zvracením.
- Náhlý nástup bolesti břicha a průchod jasně červené krve ve stolici, s průjemem nebo bez průjmu, způsobené náhlým ucpáním tepny zásobující střeva (ischemická kolitida).
- Srdeční infarkt – příznaky obvykle zahrnují bolest, včetně bolesti na hrudi šířící se do čelisti, krku a horní části paže. Kromě bolesti můžete také pociťovat pocení, dušnost, únavu, pocit na zvracení a mdloby.

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

- Významný vzestup krevního tlaku (příznaky mohou být bolest hlavy, únava, závratě).
- Erythema multiforme: příznaky mohou zahrnovat kožní vyrážku s červeno-růžovými skvrnami, zejména na dlaních nebo chodidlech, kde se mohou objevit puchýře. Dále se u Vás mohou vyskytnout vředy v ústech, očích a na genitáliích, společně s horečkou.

Není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

- Jiné nežádoucí účinky, které mají vliv na Vaše oči a/nebo Váš zrak (jiskry nebo světelné záblesky v zorném poli, zúžené zorné pole, otok oka či očního víčka).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- Bolest břicha (bolest žaludku)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- Svalové křeče (včetně křeče nohou)
- Zácpa
- Průjem
- Nausea (pocit na zvracení)
- Kandidóza (vaginální kvasinková infekce)
- Zvýšení hladiny triglyceridů (tukové látky v krvi)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- Onemocnění žlučníku (např. žlučové kameny, zánět žlučníku (cholecystitida))

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při užívání samotných jak konjugovaných estrogenů nebo bazedoxifenu (aktivních složek tohoto léku) a mohou se vyskytnout také při užívání tohoto léku:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- Návaly horka
- Svalové křeče
- Viditelný otok obličeje, rukou, nohou, chodidel nebo kotníků (periferní edém)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- Bolest prsů, zvýšená citlivost prsů, otok prsů
- Výtok z bradavek
- Bolest kloubů
- Alopecie (vypadávání vlasů)
- Změny tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení)
- Zvýšení množství jaterních enzymů (zjištěné při rutinním vyšetření funkce jater)
- Sucho v ústech
- Ospalost
- Kopřivka
- Vyrážka
- Svědění

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- Vaginální zánět
- Vaginální výtok
- Cervikální eroze zjištěná při lékařském vyšetření
- Krevní sraženina v noze
- Krevní sraženina v plicích
- Krevní sraženina v žíle v zadní části oka (retinální žíla), která může vést ke ztrátě zraku
- Nausea (pocit na zvracení)
- Bolest hlavy
- Migréna
- Závrať
- Změny nálady
- Pocit nervozity
- Deprese
- Ztráta paměti (demence)
- Změny v zájmu o sex (zvýšené nebo snížené libido)
- Nežádoucí změna barvy kůže na obličeji a jiných částech těla
- Zvýšení růstu vlasů
- Potíže při nošení kontaktních čoček

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Bolest v pánvi
- Změna velikosti prsů
- Zvracení
- Pocit podrážděnosti
- Vliv na způsob, jakým je kontrolována hladina Vašeho krevního cukru (glukosa), včetně zvýšené hladiny glukosy v krvi
- Zhoršení astmatu
- Zhoršení epilepsie (záchvaty)
- Růst benigního meningeomu, nezhoubného nádoru membrány okolo mozku nebo míchy

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

- Bolestivé červené hrboly na kůži
- Zhoršení chorey (probíhající neurologické onemocnění charakteristické mimovolnými spazmickými pohyby těla)
- Zvětšení jaterního hemangiomu, benigního (nezhoubného) nádoru jater

- Nízká hladina vápníku v krvi (hypokalcemie); často se nevyskytují žádné příznaky, které by naznačovaly, že hladina vápníku ve Vaší krvi je nízká, ale pokud je hypokalcemie vážná, můžete cítit únavu, celkovou nevolnost, depresi a dehydrataci. To může být doprovázeno bolestí kostí a břicha. Mohou se vytvořit ledvinové kameny a způsobit silné bolesti ve střední oblasti zad (renální kolika).
- Zhoršení porfyrie, vzácného krevního onemocnění, které je dědičné

Četnost neznámá: četnost nelze z dostupných údajů odhadnout

- Palpitace (zvýšené uvědomování si srdečního rytmu)
- Suché oko, bolest oka, snížená ostrost vidění, poškození zraku, blefarospasmus (abnormální nezáměrné mrkání nebo křeče v očních víčkách)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete také nahlásit přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete pomoci poskytnout více informací o bezpečnosti tohoto léku.

5. Jak přípravek DUAVIVE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

Po otevření blistru spotřebujte do 60 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek DUAVIVE obsahuje

Léčivými látkami jsou konjugované estrogény a bazedoxifen. Jedna tableta obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogenů a 20 mg bazedoxifenu ve formě bazedoxifen-acetátu.

Dalšími složkami jsou: monohydrát laktosy, sacharosa, sacharosa-monopalmitát, polydextrosa (E1200, obsahuje glukosu a sorbitol) a roztok maltitolu (viz bod 2), mikrokrytalická celulóza, prášková celulóza, hypolosa, hyetelosa, magnesium-stearát, kyselina askorbová, hypromelosa (E464), povidon (E1201), poloxamer 188, fosforečnan vápenatý, oxid titaničitý (E171), makrogol (400), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172) a propylenglykol (E1520).

Jak přípravek DUAVIVE vypadá a co obsahuje toto balení

Tableta přípravku DUAVIVE s řízeným uvolňováním 0,45 mg/20 mg je růžová, oválného tvaru, na jedné straně tablety je vyraženo "0.45/20".

Tablety s řízeným uvolňováním jsou dodávány v blistrech z PVC/Aclar/PVC, obsahujících 28 tablet. Jednotlivý blister je zataven v hliníkové folii s absorbérem kyslíku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Little Connell, Newbridge, County Kildare, Irsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

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

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

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Slovenská Republika

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

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.