

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 0,45 mg συζευγμένων οιστρογόνων και οξική βαζεδοξифένη ισοδύναμη με 20 mg βαζεδοξифένης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 96,9 mg σακχαρόζης (περιλαμβάνει 0,7 mg σακχαρόζης ως σακχαρόζης μονοπαλμιτικής), 62,9 mg λακτόζης (ως μονοένυδρης), 0,2 mg υγρής μαλτιτόλης, 0,0176 mg γλυκόζης και 0,0088 mg σορβιτόλης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Ροζ, ωοειδές δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 12 mm, με τυπωμένη την ένδειξη «0.45/20» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DUAVIVE ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μήτρα (με τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση) για τις οποίες δεν είναι κατάλληλη η θεραπεία που περιέχει προγεστίνες.

Η διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για την έναρξη και τη συνέχιση της αντιμετώπισης των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,45 mg συζευγμένων οιστρογόνων (CE) και 20 mg βαζεδοξифένης (BZA) σε μορφή ενός μοναδικού δισκίου από του στόματος μία φορά την ημέρα.

Εάν η ασθενής παραλείψει ένα δισκίο, θα πρέπει να το πάρει αμέσως μόλις το θυμηθεί. Η θεραπεία θα πρέπει κατόπιν να συνεχίζεται όπως πριν. Εάν παραλειφθούν περισσότερα από ένα δισκία, η ασθενής θα πρέπει να πάρει μόνο την τελευταία δόση και δεν θα πρέπει να πάρει το διπλάσιο της κανονικής δόσης για να αναπληρώσει τα δισκία που παραλείφθηκαν.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός CE/BZA δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών. Με βάση τα

διαθέσιμα στοιχεία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2). Η διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού CE/BZA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού CE/BZA δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του συνδυασμού CE/BZA στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Ο συνδυασμός CE/BZA μπορεί να ληφθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστός καρκίνος του μαστού, υποψία ύπαρξης καρκίνου του μαστού ή ιστορικό καρκίνου του μαστού.
- Γνωστοί οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξης οιστρογονοεξαρτώμενων κακοήθων όγκων (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου) ή ιστορικό τέτοιων όγκων.
- Μη διαγνωσμένη αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα.
- Μη υποκειμένη σε θεραπεία υπερπλασία ενδομητρίου.
- Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας).
- Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης – βλ. παράγραφο 4.4).
- Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).
- Οξεία ηπατοπάθεια ή ιστορικό ηπατοπάθειας εφόσον οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.
- Ο συνδυασμός CE/BZA δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή από γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).
- Πορφυρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA θα πρέπει να ξεκινά μόνο σε περίπτωση που τα συμπτώματα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών τουλάχιστον μία φορά κατ' έτος και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μόνον εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν τον συνδυασμό CE/BZA δεν θα πρέπει να λαμβάνουν προγεστίνες, επιπλέον οιστρογόνα ή άλλους εκλεκτικούς ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM).

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του DUAVIVE (CE/BZA) στη θεραπεία της πρόωρης εμμηνόπαυσης.

Ιατρική εξέταση/επανεξέταση

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό CE/BZA, θα πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η σωματική εξέταση (που θα περιλαμβάνει την πύελο και τους μαστούς) θα πρέπει να καθοδηγείται από το ιστορικό αυτό, καθώς και από τις αντενδείξεις και τις προφυλάξεις στη χρήση. Συνιστάται να πραγματοποιούνται περιοδικοί επανέλεγχοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας, των οποίων η συχνότητα και η φύση προσαρμόζεται στις ιδιαιτερότητες της κάθε γυναίκας. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στις γυναίκες σχετικά με το ποιες αλλαγές στους μαστούς θα πρέπει να αναφέρονται στον γιατρό ή τον νοσηλευτή τους (βλ. «Καρκίνος του μαστού» παρακάτω). Παρακλινικές εξετάσεις, που να περιλαμβάνουν τη χρήση κατάλληλων απεικονιστικών μεθόδων, π.χ. μαστογραφία, θα πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδεκτές πρακτικές προληπτικού ελέγχου, προσαρμοσμένες στις κλινικές ανάγκες του κάθε ατόμου.

Καταστάσεις που απαιτούν επίβλεψη

Εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις, είχε εκδηλωθεί στο παρελθόν και/ή είχε επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονοθεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι καταστάσεις αυτές ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA, και συγκεκριμένα:

- Λειομύωμα (ινώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση
- Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλ. παρακάτω)
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενή 1^{ου} βαθμού
- Υπέρταση
- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. ηπατικό αδένωμα)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακή συμμετοχή
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (έντονη) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθριματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας ενδομητρίου (βλ. παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση

Αιτίες άμεσης διακοπής της θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστεί αντένδειξη (π.χ. φλεβική θρομβοεμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκυμοσύνη) και στις παρακάτω καταστάσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Πρωτοεμφανιζόμενη κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας

Υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνωμα

Σε γυναίκες με ακέραια μήτρα, ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκινώματος αυξάνεται όταν χορηγούνται οιστρογόνα ως μονοθεραπεία για μεγάλες χρονικές περιόδους. Η αναφερθείσα αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου σε χρήστες μόνο οιστρογόνων ποικίλλει από 2 έως 12 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με μη χρήστες, ανάλογα με τη

διάρκεια της θεραπείας και τη δόση των οιστρογόνων. Μετά τη διακοπή της θεραπείας ο κίνδυνος μπορεί να παραμείνει αυξημένος για τουλάχιστον 10 χρόνια. Οι γυναίκες που λαμβάνουν τον συνδυασμό CE/BZA δεν θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον οιστρογόνα, καθώς έτσι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκινώματος.

Η προσθήκη βαζεδοξιφένης στον συνδυασμό CE/BZA ελαττώνει τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου, η οποία μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο στην ανάπτυξη καρκινώματος του ενδομητρίου.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παρατηρηθεί αιμορραγία εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος. Εάν παρατηρηθεί αιμορραγία εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος μετά από κάποιο διάστημα θεραπείας ή εάν η αιμορραγία συνεχιστεί αφού διακοπεί η θεραπεία, θα πρέπει να διερευνηθεί η αιτία της, πιθανώς με βιοψία του ενδομητρίου, ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κακοήθειας του ενδομητρίου.

Καρκίνος του μαστού

Το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων καταδεικνύει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που λαμβάνουν μονοθεραπεία HRT με οιστρογόνα και ότι ο κίνδυνος εξαρτάται από τη διάρκεια της λήψης της HRT.

Η δοκιμή Women's Health Initiative (WHI) δεν διαπίστωσε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά τη μονοθεραπεία με οιστρογόνα σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Μελέτες παρατήρησης αναφέρουν ως επί το πλείστον μικρή αύξηση του κινδύνου διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε χρήστες μονοθεραπείας με οιστρογόνο, η οποία αύξηση είναι χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται σε χρήστες συνδυασμών οιστρογόνου/προγεσταγόνου (βλ. παράγραφο 4.8).

Αποτελέσματα από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ότι μετά από τη διακοπή της θεραπείας, ο αυξημένος κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου και ότι ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθει στα κανονικά επίπεδα εξαρτάται από τη διάρκεια της προηγούμενης χρήσης της HRT. Όταν η HRT λαμβάνεται για περισσότερο από 5 χρόνια, ο κίνδυνος ενδέχεται να παραμένει για 10 χρόνια ή περισσότερο.

Η επίδραση του συνδυασμού CE/BZA στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι άγνωστη.

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού..

Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετά-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT - Hormone Replacement Therapy) μόνο με οιστρογόνα. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής WHI, καταδεικνύουν ότι η χρήση συνδυασμένων θεραπειών HRT ενδέχεται να συσχετιστεί με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επίδραση του συνδυασμού CE/BZA στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών δεν είναι γνωστή.

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 2 ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA, έχουν αναφερθεί περιστατικά ΦΘΕ (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί ή εάν υπάρχουν υποψίες εκδήλωσης συμβάντος ΦΘΕ, η θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA θα πρέπει να

διακοπεί αμέσως.

Οι SERMs (συμπεριλαμβανομένης της βαζεδοξифένης) και τα οιστρογόνα αυξάνουν αμφότερα τον κίνδυνο εκδήλωσης ΦΘΕ (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ορμονοθεραπεία συνδέεται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΦΘΕ κατά 1,3-3 φορές. Τέτοια συμβάματα είναι πιο πιθανόν να σημειωθούν εντός του πρώτου έτους θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) παρά αργότερα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με γνωστή θρομβοφιλική κατάσταση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΦΘΕ και η ορμονοθεραπεία μπορεί να αυξήσει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο αυτό. Ο συνδυασμός CE/BZA αντενδείκνυται σε αυτές τις ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Στους ευρέως αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ περιλαμβάνεται η χρήση οιστρογόνων, η προχωρημένη ηλικία, οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, η παρατεταμένη ακινητοποίηση, η παχυσαρκία ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), η κύηση/μεταγεννητική περίοδος, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) και ο καρκίνος. Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το κατά πόσον οι κίρσοι παίζουν κάποιο ρόλο στην εκδήλωση ΦΘΕ. Όπως και σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης προφυλακτικών μέτρων προκειμένου να αποτραπεί η εκδήλωση ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση. Εάν προβλέπεται παρατεταμένη ακινητοποίηση μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, συνιστάται η προσωρινή διακοπή της λήψης του συνδυασμού CE/BZA 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο μετά από την πλήρη κινητοποίηση της ασθενούς. Επιπλέον, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που λαμβάνουν τον συνδυασμό CE/BZA να περπατούν κατά διαστήματα στη διάρκεια ταξιδιών που επιβάλλουν παρατεταμένη ακινησία.

Στις γυναίκες που δεν έχουν ατομικό ιστορικό ΦΘΕ αλλά έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία, μπορεί να προταθεί ο προληπτικός έλεγχος μετά από προσεκτική συμβουλευτική ως προς τους περιορισμούς του (ο προληπτικός έλεγχος αναγνωρίζει μόνο ένα μέρος των θρομβοφιλικών ανωμαλιών). Εάν εντοπιστεί θρομβοφιλική ανωμαλία που κληρονομείται παράλληλα με τη θρόμβωση στα μέλη της οικογένειας, ή εάν η ανωμαλία θεωρείται «σοβαρή» (π.χ. ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης C ή συνδυασμός ελλειμμάτων), τότε αντενδείκνυται η ορμονοθεραπεία.

Στις γυναίκες που ήδη λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική αγωγή απαιτείται προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους/κινδύνου από τη χρήση ορμονοθεραπείας.

Εάν εκδηλωθεί ή εάν υπάρχουν υπονίες εκδήλωσης ΦΘΕ μετά την έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Θα πρέπει να ζητηθεί από τις γυναίκες να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους εάν αντιληφθούν πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνο οίδημα κνήμης, αιφνίδιο πόνο στο στήθος, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος (ΣΝ)

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όσον αφορά την προστασία από το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε γυναίκες με ή χωρίς εγκατεστημένη ΣΝ που έλαβαν μονοθεραπεία με οιστρογόνα. Με βάση στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΣΝ κατά τη μονοθεραπεία με οιστρογόνα σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η μονοθεραπεία με οιστρογόνα συνδέεται με αύξηση του κινδύνου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μέχρι και κατά 1,5 φορές. Ο σχετικός κίνδυνος δεν μεταβάλλεται με την ηλικία ή με τον χρόνο από την εμμηνόπαυση. Παρόλα αυτά, εφόσον ο αρχικός κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται στενά από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονοθεραπεία θα αυξηθεί με την

ηλικία (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επίδραση του συνδυασμού CE/BZA στον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι άγνωστη.

Εάν εκδηλωθεί ή εάν υπάρχουν υποψίες εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA θα πρέπει να διακοπεί αμέσως (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλλες καταστάσεις

- Τα οιστρογόνα μπορούν να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και συνεπώς οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA.
- Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς αναμένεται αύξηση του επιπέδου των οιστρογονικών συστατικών του συνδυασμού CE/BZA στην κυκλοφορία. Δεν συνιστάται η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
- Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οιστρογόνα, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος με επακόλουθη παγκρεατίτιδα μετά από θεραπεία με οιστρογόνα σε ασθενείς με αυτή την πάθηση. Ο συνδυασμός CE/BZA δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων >300 mg/dL (>3,4 mmol/L). Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 2 ετών, ο συνδυασμός CE/BZA συνδέθηκε με αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στον ορό κατά 16% περίπου τον 12ο μήνα και κατά 20% τον 24ο μήνα σε σχέση με την αρχική τιμή. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο ετήσιας παρακολούθησης των επιπέδων τριγλυκεριδίων στον ορό.
- Ο συνδυασμός CE/BZA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2) ή με ιστορικό χολοστατικού ίκτερου. Τα οιστρογόνα ενδέχεται να μη μεταβολίζονται ικανοποιητικά σε γυναίκες με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Στις γυναίκες με ιστορικό χολοστατικού ίκτερου σχετιζόμενου με παλαιότερη χρήση οιστρογόνων ή με εγκυμοσύνη, απαιτείται προσοχή και, σε περίπτωση υποτροπής, ο συνδυασμός CE/BZA θα πρέπει να διακόπτεται.
- Έχει αναφερθεί αύξηση κατά 2 έως 4 φορές του κινδύνου για νόσο της χοληδόχου κύστης που απαιτεί χειρουργική επέμβαση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία εκδήλωσης νόσου της χοληδόχου κύστης.
- Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη των θυρεοειδικών ορμονών (TBG), με αποτέλεσμα την αύξηση των ολικών θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία, όπως αυτή υπολογίζεται με μέτρηση του δεσμευμένου σε πρωτεΐνες ιωδίου (PBI), των επιπέδων της T4 (μέσω χρωματογραφίας στήλης ή μέσω ραδιοανοσοπροσδιορισμού) ή των επιπέδων της T3 (μέσω ραδιοανοσοπροσδιορισμού). Η πρόσληψη της T3 από τη ρητίνη είναι μειωμένη, ως συνέπεια των αυξημένων επιπέδων TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 δεν μεταβάλλονται. Άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι αυξημένες στον ορό, όπως, η σφαιρίνη δέσμευσης κορτικοστεροειδών (CGB) και η σφαιρίνη δέσμευσης γεννητικών ορμονών (SHBG), με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των κορτικοστεροειδών και των γεννητικών στεροειδών ορμονών, αντίστοιχα, στην κυκλοφορία. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικά δραστικών ορμονών δεν μεταβάλλονται. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος ενδέχεται να αυξηθούν (υπόστρωμα αγγιοτενσίνης/ρενίνης, α-1-αντιθρυψίνη, σερούλοπλασμίνη).

Η θεραπεία με οιστρογόνα δεν βελτιώνει τη γνωσιακή λειτουργία. Υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο πιθανής άνοιας σε γυναίκες που ξεκινούν συνεχή μονοθεραπεία με οιστρογόνα μετά την ηλικία των 65 ετών.

Η επίδραση του συνδυασμού CE/BZA στον κίνδυνο άνοιας είναι άγνωστη.

Περιεχόμενα εκδόχων

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη, σακχαρόζη, γλυκόζη (σε πολυδεξτρόζη και υγρή μαλιτιόλη) και σορβιτόλη (σε πολυδεξτρόζη).

Λακτόζη, σακχαρόζη και γλυκόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης, δυσανεξία στη φρουκτόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Η αθροιστική επίδραση όλων των πηγών σορβιτόλης από άλλα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και οι πηγές σορβιτόλης μέσω διατροφής πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που εκπονήθηκε με τον συνδυασμό CE/BZA, καθώς και των μελετών αλληλεπιδράσεων με CE ή με βαζεδοξιφένη ως μονοθεραπεία παρουσιάζονται περιληπτικά παρακάτω.

Συζευγμένα οιστρογόνα

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν καταδείξει ότι τα οιστρογόνα μεταβολίζονται εν μέρει από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, συμπεριλαμβανομένου του CYP3A4. Ωστόσο, σε μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα, η κατ' επανάληψη χορήγηση 200 mg ιτρακοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, είχε ελάχιστη επίδραση στη φαρμακοκινητική των CE (όπως μετράται από την οιστρόνη και την εκουιλίνη) και της βαζεδοξιφένης όταν χορηγήθηκαν με εφάπαξ δόση 0,45 mg CE/20 mg BZA.

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση ουσιών με γνωστή επαγωγική δράση των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό των φαρμάκων, όπως ορισμένα αντισπασμωδικά φάρμακα (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και φάρμακα κατά των λοιμώξεων (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφραβιρένζη). Η ριτοναβίρη και η νελφίναβιρη, αν και είναι γνωστές ως ισχυροί αναστολείς, εμφανίζουν αντιθέτως επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες. Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ενδέχεται να αυξήσουν τον μεταβολισμό των οιστρογόνων. Από κλινικής άποψης, ο αυξημένος μεταβολισμός των οιστρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα και σε μεταβολές του αιμορραγικού προφίλ της μήτρας.

Βαζεδοξιφένη

Ο μεταβολισμός της βαζεδοξιφένης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση ουσιών με γνωστή επαγωγική δράση των γλυκουροσυλτρανσφερασών της διφωσφορικής ουριδίνης (UGTs), όπως η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, με πιθανό αποτέλεσμα τη μείωση των συστηματικών συγκεντρώσεων της βαζεδοξιφένης. Η μείωση της έκθεσης στη βαζεδοξιφένη μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Η βαζεδοξιφένη μεταβολίζεται ελάχιστα έως καθόλου από το κυτόχρωμα P450 (CYP). Η βαζεδοξιφένη δεν επάγει ούτε αναστέλλει τη δραστηριότητα των κυριότερων ισοενζύμων CYP και δεν αναμένεται να παρουσιάσει αλληλεπιδράσεις με συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται μέσω του CYP.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βαζεδοξιφένης και των παρακάτω φαρμακευτικών προϊόντων: ιβουπροφαίνη, ατορβαστατίνη και αζιθρομυκίνη, ή ενός αντιόξινου σκευάσματος που περιέχει αργίλιο και υδροξείδιο του μαγνησίου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ο συνδυασμός CE/BZA προορίζεται για χρήση αποκλειστικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αντενδείκνυται για τις γυναίκες που είναι ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του συνδυασμού CE/BZA σε έγκυες γυναίκες. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη θεραπεία με τον συνδυασμό CE/BZA, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών που αφορούν σε ακούσια έκθεση εμβρύου σε οιστρογόνα δεν υποδεικνύουν τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Σε μελέτες σε κουνέλια, η χορήγηση βαζεδοξιφένης μόνης έχει επιδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Ο συνδυασμός CE/BZA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν είναι γνωστό αν η βαζεδοξιφίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ανιχνεύσιμες ποσότητες οιστρογόνων έχουν εντοπιστεί στο γάλα γυναικών που λάμβαναν CE. Έχει καταδειχθεί ότι η χορήγηση οιστρογόνων σε θηλάζουσες μητέρες ελαττώνει την ποσότητα και την ποιότητα του γάλακτος.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα με σκοπό να αξιολογηθεί η επίδραση του συνδυασμού CE/BZA στην αναπαραγωγή.

Μελέτες με τη βαζεδοξιφίνη σε επίμυες έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ο συνδυασμός CE/BZA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε κλινικές δοκιμές με βαζεδοξιφίνη ως μονοθεραπεία αναφέρθηκε υπνηλία ως ανεπιθύμητη ενέργεια και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται για την πιθανή επίδραση της θεραπείας στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί οπτικά συμπτώματα σε ασθενών που έλαβαν βαζεδοξιφένης ως μονοθεραπεία, όπως διαταραχές της οπτικής οξύτητας ή θαμπή όραση. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών που απαιτεί ακριβή οπτική αντίληψη, μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα ή έως ότου λάβουν συμβουλή από τον γιατρό ότι είναι ασφαλές να το κάνουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν κοιλιακό άλγος, που εκδηλώθηκε σε περισσότερες από το 10% των ασθενών στις κλινικές δοκιμές.

Συμβάντα σοβαρής φλεβικής θρομβοεμβολής ενδέχεται να σημειωθούν σπάνια (λιγότερα από 1 περιστατικό ανά 1.000 ασθενείς).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που ακολουθεί παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό CE/BZA (n = 3.168) σε κλινικές δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολπική καντιντίαση		
Αγγειακές διαταραχές				Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής (όπως πνευμονική εμβολή, θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και θρομβοφλεβίτιδα).
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Χολοκυστίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί		
Παρακλινικές εξετάσεις		Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κίνδυνος καρκίνου του μαστού

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με τη χρήση μόνο οιστρογόνων έχει προσδιοριστεί σε αρκετές μελέτες. Ο αυξημένος κίνδυνος για τους χρήστες οιστρογόνων ως μονοθεραπεία είναι χαμηλότερος από αυτόν που παρατηρείται στους χρήστες συνδυασμών οιστρογόνων/προγεσταγόνων. Το επίπεδο του κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4). Παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις απόλυτου κινδύνου που βασίζονται στα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης δοκιμής με εικονικό φάρμακο (μελέτη WHI) και της μεγαλύτερης μετα-ανάλυσης προοπτικών επιδημιολογικών μελετών.

Μελέτη WHI στις Η.Π.Α., σκέλος οιστρογόνου μόνο (ET) – επιπρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5 έτη χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Περιστατικά ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου για διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95% CI	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες ET σε διάστημα 5 ετών (95% CI)
Μονοθεραπεία με οιστρογόνα CE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

* Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μήτρα, όπου δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του

μαστού

Μεγαλύτερη μετα-ανάλυση προοπτικών επιδημιολογικών μελετών

Εκτίμηση επιπρόσθετου κινδύνου για καρκίνο του μαστού μετά από 5 έτη χρήσης σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m²)

Ηλικία κατά την έναρξη της HRT (έτη)	Επίπτωση ανά 1.000 χρήστες χωρίς προηγούμενη χρήση HRT εντός περιόδου 5 ετών (50-54 ετών)*	Ποσοστό κινδύνου	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT μετά από διάστημα 5 ετών
Μονοθεραπεία με οιστρογόνο			
50	13,3	1,2	2,7

* Με βάση τα αρχικά ποσοστά επιπτώσεων στην Αγγλία το 2015 σε γυναίκες με BMI 27. Σημείωση: Καθώς η συχνότητα επίπτωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού επίσης θα μεταβάλλεται αναλογικά.

Εκτιμώμενος επιπρόσθετος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μετά από 10ετή χρήση σε γυναίκες με BMI 27 (kg/m²)

Ηλικία κατά την έναρξη της HRT (έτη)	Επίπτωση ανά 1.000 χρήστες χωρίς προηγούμενη χρήση HRT εντός περιόδου 10 ετών (50-59 έτη)*	Ποσοστό κινδύνου	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT μετά από διάστημα 10 ετών
Μονοθεραπεία με οιστρογόνα			
50	26,6	1,3	7,1

* Με βάση τα αρχικά ποσοστά επιπτώσεων στην Αγγλία το 2015 σε γυναίκες με BMI 27. Σημείωση: Καθώς η συχνότητα επίπτωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρει ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού επίσης θα μεταβάλλεται αναλογικά.

Κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μήτρα

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου είναι περίπου 5 γυναίκες ανά 1.000 με μήτρα οι οποίες δεν χρησιμοποιούν HRT.

Σε γυναίκες με μήτρα, η χρήση HRT μόνο με οιστρογόνα δεν συνιστάται επειδή αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου (βλ. παράγραφο 4.4). Ανάλογα με τη διάρκεια της χρήσης και τη δόση του οιστρογόνου, η αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου σε επιδημιολογικές μελέτες κυμαίνεται από 5 έως 55 επιπλέον διαγνωσμένα περιστατικά ανά 1.000 γυναίκες, ηλικίας μεταξύ 50 και 65 ετών.

Ο συνδυασμός CE/BZA περιέχει βαζεδοξιφένη, η οποία ελαττώνει τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη χρήση μόνο οιστρογόνων (βλ. παράγραφο 4.4). Η υπερπλασία του ενδομητρίου μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο στην ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου.

Καρκίνος των ωοθηκών

Η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια μετά-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία HRT σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία HRT (RR 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών, η χορήγηση θεραπείας HRT για 5 έτη, οδηγεί σε περίπου 1 επιπλέον περιστατικό ανά 2.000

ασθενείς. Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, περίπου 2 στις 2.000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής

Στη δοκιμή θεραπείας της οστεοπόρωσης με βαζεδοξифένη (μέση ηλικία = 66,5 έτη), η συχνότητα ΦΘΕ ανά 1.000 έτη γυναικών εντός της 3ετούς περιόδου της μελέτης ήταν 2,86 στην ομάδα της βαζεδοξифένης (20 mg) και 1,76 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ εντός της 5ετούς περιόδου της μελέτης ήταν 2,34 στην ομάδα της βαζεδοξифένης 20 mg και 1,56 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μετά από 7 έτη, η συχνότητα ΦΘΕ ανά 1.000 έτη γυναικών ήταν 2,06 στην ομάδα βαζεδοξифένης 20 mg και 1,36 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΕ (βλ. παράγραφο 4.4). Η εμφάνιση μιας τέτοιας αντίδρασης είναι πολύ πιο πιθανή εντός του πρώτου έτους θεραπείας. Παρακάτω συνοψίζονται τα δεδομένα από τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή:

Μελέτες WHI, σκέλος οιστρογόνου μόνο – επιπρόσθετος κίνδυνος ΦΘΕ σε διάστημα 5 ετών χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Περιστατικά ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95% CI	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες ET
Από του στόματος μονοθεραπεία με οιστρογόνο*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* μελέτη σε γυναίκες χωρίς μήτρα

Κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η χρήση μονοθεραπείας με οιστρογόνα συνδέεται με αύξηση έως 1,5 φορές του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτός ο σχετικός κίνδυνος δεν εξαρτάται από την ηλικία ή από τη διάρκεια χρήσης αλλά, δεδομένου ότι ο αρχικός κίνδυνος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία οιστρογόνων αυξάνεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4). Ο επιπρόσθετος κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός μιας πενταετούς περιόδου χρήσης αξιολογήθηκε στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή με γυναίκες χωρίς μήτρα, ηλικίας 50-59 ετών (μελέτη WHI).

Συνδυασμένες μελέτες WHI – Επιπρόσθετος κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου* σε διάστημα 5 ετών χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Περιστατικά ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95% CI	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστες HRT σε διάστημα 5 ετών
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* δεν έγινε διάκριση μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με CE και/ή βαζεδοξифένη ως μονοθεραπεία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με CE ως μονοθεραπεία.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών			
	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπίτιδα		
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Ενίσχυση ανάπτυξης καλοήθους μνηγιγώματος, ινοκυστική νόσος του μαστού	Διόγκωση ηπατικών αιμαγγειωμάτων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αγγειοοίδημα, αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, κνίδωση	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Δυσανεξία γλυκόζης	Παρόξυνση πορφυρίας, υπασβεστιαμία (σε ασθενείς με νόσο που προκαλεί προδιάθεση για βαριά υπασβεστιαμία)
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άνοια, κατάθλιψη, μεταβολές της διάθεσης, μεταβολές της γενετήσιας ορμής	Ευερεθιστότητα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ημικρανία, κεφαλαλγία, ζάλη, νευρικότητα	Παρόξυνση επιληψίας	Παρόξυνση χορείας
Οφθαλμικές διαταραχές		Δυσανεξία σε φακούς επαφής		
Καρδιακές διαταραχές			Έμφραγμα του μυοκαρδίου	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Παρόξυνση άσθματος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, έμετος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Υπερτρίχωση, εξάνθημα, κνησμός, χλόασμα		Πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών			
	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, επώδυνοι μυϊκοί σπασμοί κάτω άκρου			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μαστοδυνία, ευαισθησία μαστού, διόγκωση μαστού, έκκριση μαστού, λευκόρροια	Μεταβολές στο εκτόπιο και στις εκκρίσεις του τραχήλου	Άλγος πυέλου	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μεταβολές σωματικού βάρους (αύξηση ή μείωση)			Αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με βαζεδοξιφίνη ως μονοθεραπεία.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Υπνηλία		
Οφθαλμικές διαταραχές			Θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας	Μειωμένη οπτική οξύτητα, θάμβος όρασης, φωτοψία, έλλειμμα οπτικών πεδίων, διαταραχή όρασης, ξηροφθαλμία, οίδημα βλεφάρων, βλεφαρόσπασμος, πόνος οφθαλμού και οίδημα οφθαλμού
Καρδιακές διαταραχές				Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη		Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονική εμβολή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ξηροστομία		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί (περιλαμβανομένων των επώδυνων μυϊκών σπασμών κάτω άκρου)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα περιφερικό			
Παρακλινικές εξετάσεις		Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη		

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται η παρακολούθηση της ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, σε ενήλικες και παιδιά μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ευαισθησία μαστών, ζάλη, κοιλιακό άλγος και υπνηλία/κόπωση, ενώ στις γυναίκες μπορεί να παρατηρηθεί αιμορραγία από απόσυρση φαρμάκου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του ουροποιογεννητικού συστήματος, οιστρογόνα, συνδυασμοί με άλλα φάρμακα, κωδικός ATC: G03CC07

Μηχανισμός δράσης

Ο συνδυασμός CE/BZA συνδυάζει τα CE με τον εκλεκτικό ρυθμιστή των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulator, SERM), BZA, το οποίο ορίζεται ως ένα σύμπλεγμα οιστρογόνων με ιστική επιλεκτικότητα (tissue selective oestrogen complex, TSEC). Τα δραστικά συστατικά των CE είναι κατά κύριο λόγο οι θειικοί εστέρες της οιστρόνης, οι θειικές ενώσεις της εκουιλίνης και η 17α/β-οιστραδιόλη. Αυτά αντικαθιστούν την απώλεια της παραγωγής οιστρογόνων στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ανακουφίζουν από τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Καθώς τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου, τα μονά οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου. Η προσθήκη βαζεδοξιφένης, η οποία δρα ως ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων στη μήτρα, μειώνει σημαντικά τον επαγόμενο από τα οιστρογόνα κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ο συνδυασμός CE/BZA αξιολογήθηκε σε 4.868 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συμμετείχαν σε 5 δοκιμές φάσης 3. Από αυτές, 1.585 γυναίκες έλαβαν 0,45 mg CE/20 mg BZA και 1.241 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αξιολογήθηκε η μακροχρόνια έκθεση στον συνδυασμό CE/BZA για περίοδο διάρκειας έως και 2 ετών. 3.322 γυναίκες εκτέθηκαν στον συνδυασμό CE/BZA για τουλάχιστον 1 έτος και 1.999 γυναίκες εκτέθηκαν για 2 έτη.

Ανακούφιση από τα συμπτώματα της ανεπάρκειας οιστρογόνων και εμμηνορρυσιακοί κύκλοι

Ανακούφιση από τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα επιτεύχθηκε κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Σε μια μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, ο συνδυασμός CE 0,45 mg/BZA 20 mg ελάττωσε σημαντικά τον αριθμό και τη βαρύτητα των εξάψεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 4 και 12.

Σε μία μελέτη, αμηνόρροια αναφέρθηκε στο 97% των γυναικών που έλαβαν συνδυασμό CE 0,45 mg/BZA 20 mg κατά τους μήνες 10 έως 12. Ακανόνιστη αιμορραγία και/ή κηλίδες αίματος αναφέρθηκαν στην ομάδα λήψης του συνδυασμού CE 0,45 mg/BZA 20 mg από το 7% των γυναικών κατά τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και από το 3% των γυναικών κατά τους μήνες 10 έως 12.

Σε μια άλλη μελέτη, αμηνόρροια αναφέρθηκε στο 96% των γυναικών που έλαβαν συνδυασμό CE 0,45 mg/BZA 20 mg κατά τους μήνες 10 έως 12. Ακανόνιστη αιμορραγία και/ή κηλίδες αίματος αναφέρθηκαν στην ομάδα λήψης του συνδυασμού CE 0,45 mg/BZA 20 mg από το 8% των γυναικών κατά τους πρώτους 3 μήνες και από το 4% των γυναικών κατά τους μήνες 10 έως 12.

Πυκνότητα μαστού

Ο συνδυασμός CE 0,45 mg/BZA 20 mg κατέδειξε παρόμοιες μεταβολές στη μαστογραφική πυκνότητα του μαστού συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 1 έτους θεραπείας.

Επιδράσεις στην οστική πυκνότητα (BMD)

Σε μια μελέτη διάρκειας 1 έτους, ο συνδυασμός CE 0,45 mg/BZA 20 mg έδειξε σημαντική διαφορά από την έναρξη στην BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (+1,52%) τον μήνα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η μεταβολή στην BMD ήταν παρόμοια με αυτήν που καταδείχθηκε με τη μονοθεραπεία με βαζεδοξιφένη 20 mg (+1,35%) και μικρότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε με το συνδυασμό CE 0,45 mg/μεδροξυπρογεστερόνης 1,5 mg (+2,58%) στην ίδια μελέτη.

Ηλικιωμένοι

Από τον συνολικό αριθμό των γυναικών σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 που έλαβαν συνδυασμό CE/BZA 20 mg, το 2,4% (n=77) είχε ηλικία ≥ 65 ετών. Δεν παρατηρήθηκε συνολική διαφορά ως προς

την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των γυναικών ηλικίας >65 ετών και των νεαρότερων γυναικών, αλλά δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο να υπάρχει αυξημένη ευαισθησία σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τον συνδυασμό CE/BZA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην «αντιμετώπιση συμπτωμάτων ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες» (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μελέτες φαρμακοκινητικής με συνδυασμό CE/BZA διεξήχθησαν σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατόπιν φυσικής εμμηνόπαυσης ή αμφοτερόπλευρης ωθηκεκτομής.

Μετά από πολλαπλές δόσεις CE 0,45 mg/BZA 20 mg, οι μέσες παράμετροι φαρμακοκινητικής σταθερής κατάστασης για τα CE και τη βαζεδοξιφένη (προθεραπευτική τιμή ρυθμισμένη ως προς τα συνολικά επίπεδα οιστρώνης) συνοψίζονται παρακάτω.

Μέση τιμή ± SD για τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής σε σταθερή κατάσταση (n=24)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{ss} (ng·hr/mL)
Βαζεδοξιφένη	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Συνολική οιστρόνη, ρυθμισμένη ως προς την προθεραπευτική τιμή	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ δόση CE/BZA, η βαζεδοξιφένη και η ρυθμισμένη ως προς την προθεραπευτική τιμή συνολική οιστρόνη απορροφήθηκαν με t_{max} κατά προσέγγιση ίσο με 2 ώρες και 8,5 ώρες, αντίστοιχα. Όταν χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις CE 0,625 mg/BZA 20 mg μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, η C_{max} της βαζεδοξιφένης δεν επηρεάστηκε αλλά το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve – AUC) αυξήθηκε κατά 25% περίπου. Η λήψη τροφής επηρέασε ελάχιστα έως καθόλου την έκθεση στα CE.

Ο συνδυασμός CE/BZA μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Μετά από χορήγηση BZA μόνο, παρατηρήθηκε γραμμική αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα για εφάπαξ δόσεις από 0,5 mg έως 120 mg και για πολλαπλές καθημερινές δόσεις από 1 mg έως 80 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της BZA είναι περίπου 6%.

Τα CE είναι υδατοδιαλυτά και απορροφώνται εύκολα από τη γαστρεντερική οδό μετά από την απελευθέρωσή τους από το φαρμακευτικό παρασκεύασμα. Η αναλογικότητα της δόσης των οιστρογόνων αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες των CE. Αύξηση του AUC και της C_{max} ανάλογη της δόσης παρατηρήθηκε σε ολόκληρο το δοσολογικό εύρος από τα 0,3 mg μέχρι τα 0,625 mg CE για τη συνολική (συζευγμένη και μη συζευγμένη) εκουιλίνη, τη συνολική οιστρόνη ρυθμισμένη ως προς την προθεραπευτική τιμή, και τη μη συζευγμένη οιστρόνη ρυθμισμένη ως προς την προθεραπευτική τιμή.

Κατανομή

Η κατανομή των CE και της βαζεδοξιφένης μετά από χορήγηση συνδυασμού CE/BZA δεν έχει μελετηθεί.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 3 mg BZA μόνο, ο όγκος κατανομής είναι 14,7 ± 3,9 L/kg. Η BZA δεσμεύεται κατά μεγάλο βαθμό (98% - 99%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro*, αλλά δεν δεσμεύεται στη σφαιρίνη δέσμωσης γεννητικών ορμονών (SHBG).

Η κατανομή των εξωγενών οιστρογόνων είναι αντίστοιχη με αυτή των ενδογενών οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα κατανέμονται ευρέως στον οργανισμό και απαντούν κατά κανόνα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στα όργανα-στόχους των γεννητικών ορμονών. Τα οιστρογόνα στην κυκλοφορία του αίματος είναι δεσμευμένα σε μεγάλο βαθμό στην SHBG και τη λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική πορεία των CE και της BZA μετά από χορήγηση συνδυασμού CE/BZA δεν έχει μελετηθεί.

Τα οιστρογόνα στην κυκλοφορία του αίματος βρίσκονται σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας μεταβολικών αλληλομετατροπών. Η 17β-οιστραδιόλη μετατρέπεται αναστρέψιμα σε οιστρόνη και αμφότερες μπορούν να μετατραπούν σε οιστριόλη, που αποτελεί τον κυριότερο μεταβολίτη στα ούρα. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ένα σημαντικό ποσοστό οιστρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος βρίσκεται σε μορφή συζευγμένη με θεικές ομάδες, ιδίως θεική οιστρόνη, η οποία λειτουργεί ως απόθεμα για τον σχηματισμό πιο δραστικών οιστρογόνων.

Η μεταβολική πορεία της βαζεδοξιφένης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προσδιορίστηκε μετά από χορηγούμενης από του στόματος δόσης 20 mg ραδιοσημασμένης BZA. Η BZA μεταβολίζεται εκτεταμένα στις γυναίκες. Η κυριότερη μεταβολική οδός είναι η γλυκουρονιδίωση. Παρατηρείται ελάχιστος έως καθόλου μεταβολισμός από το κυτόχρωμα P450. Η 5-γλυκουρονιδική βαζεδοξιφένη είναι ο κυριότερος μεταβολίτης στην κυκλοφορία. Η συγκέντρωση αυτού του γλυκουρονιδίου είναι περίπου 10πλάσια από τη συγκέντρωση της αμετάβλητης BZA στο πλάσμα.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόση CE/BZA, η ρυθμισμένη ως προς την προθεραπευτική τιμή συνολική οιστρόνη (που εκφράζει τα CE) αποβάλλεται με χρόνο ημιζωής 17 ωρών περίπου. Η BZA αποβάλλεται με χρόνο ημιζωής 30 ωρών περίπου. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται μέχρι τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης σε ημερήσιες δόσεις.

Τα συστατικά των CE, όπως η 17β-οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η οιστριόλη απεκκρίνονται με τα ούρα, μαζί με μορφές συζευγμένες με γλυκουρονιδικές και θεικές ομάδες.

Η κάθαρση της BZA είναι $0,4 \pm 0,1$ L/h/kg βάσει μελετών ενδοφλέβιας χορήγησης. Η κυριότερη οδός απέκκρισης της ραδιοσημασμένης BZA είναι τα κόπρανα, καθώς με τα ούρα αποβάλλεται λιγότερο από το 1% της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού CE/BZA δεν έχει αξιολογηθεί σε γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών.

Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης 20 mg BZA αξιολογήθηκε σε μια μελέτη 26 υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Κατά μέσο όρο, σε σύγκριση με γυναίκες ηλικίας 51 έως 64 ετών (n=8), οι γυναίκες ηλικίας 65 έως 74 ετών (n=8) παρουσίαζαν αύξηση του AUC κατά 1,5 φορές και οι γυναίκες ηλικίας >75 ετών (n=8) παρουσίαζαν αύξηση του AUC κατά 2,6 φορές. Αυτή η αύξηση αποδίδεται πιθανότατα σε μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας σχετιζόμενες με την ηλικία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού CE/BZA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά δεδομένα (n=5) για τη βαζεδοξιφένη ως μονοθεραπεία σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία μέτριου βαθμού (κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min). Μια εφάπαξ δόση 20 mg BZA χορηγήθηκε σε αυτά τα άτομα. Οι ποσότητες BZA που απεκκρίνονται με τα ούρα είναι

αμελητέες (< 1%). Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία επηρεάζει ελάχιστα έως καθόλου τη φαρμακοκινητική της βαζεδοξιφένης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού CE/BZA δεν έχει αξιολογηθεί σε γυναίκες με ηπατική δυσλειτουργία.

Η πορεία μιας εφάπαξ δόσης 20 mg βαζεδοξιφένης συγκρίθηκε σε γυναίκες με ηπατική δυσλειτουργία [κατηγορία Child-Pugh A (n=6), B (n=6) και C (n=6)] και σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=18). Κατά μέσο όρο, οι γυναίκες με ηπατική δυσλειτουργία παρουσίασαν αύξηση του AUC κατά 4,3 φορές σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί περαιτέρω σε γυναίκες με ηπατική ανεπάρκεια. Η χρήση του συνδυασμού CE/BZA σε αυτόν τον πληθυσμό αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής (n=24), ο ΔΜΣ φάνηκε να έχει μικρή επίδραση στη συστηματική έκθεση στα CE και τη BZA.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης, μεταλλαξιογόνου δράσης και διαταραχής της γονιμότητας με CE/BZA. Τα παρακάτω δεδομένα βασίζονται στα ευρήματα μελετών με τη βαζεδοξιφένη.

Σε μελέτες καρκινογόνου δράσης διάρκειας 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καλοήθων όγκων του ωοφόρου δίσκου της ωοθήκης θηλυκών ποντικών που έλαβαν 150 ή 500 mg/kg/ημέρα. Η συστηματική έκθεση (AUC) των ομάδων αυτών στη βαζεδοξιφένη ήταν 35 και 69 φορές υψηλότερη από την έκθεση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν 20 mg/ημέρα επί 14 ημέρες.

Σε μια διαιτη μελέτη καρκινογόνου δράσης σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καλοήθων όγκων του ωοφόρου δίσκου της ωοθήκης σε θηλυκούς επίμυες που έλαβαν τροφή με συγκέντρωση φαρμάκου 0,03% και 0,1%. Η συστηματική έκθεση (AUC) των ομάδων αυτών στη βαζεδοξιφένη ήταν 2,6 και 6,6 φορές υψηλότερη από την έκθεση που παρατηρήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν 20 mg/ημέρα επί 14 ημέρες.

Η εμφάνιση καλοήθων όγκων των κυττάρων του ωοφόρου δίσκου της ωοθήκης σε θηλυκούς ποντικούς και επίμυες που λαμβάνουν βαζεδοξιφένη αποτελεί γενική δράση των φαρμάκων της κατηγορίας των SERM και σχετίζεται με τη φαρμακολογική τους δράση στα τρωκτικά που υποβάλλονται σε μεταχείριση κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής, όταν οι ωοθήκες λειτουργούν και αντιδρούν στην ορμονική διέγερση.

Η βαζεδοξιφένη προκάλεσε νεφροπάθειες ειδικές για αρσενικούς επίμυες (φλοιομυελική νεφροασβέστωση και αυξημένη αυτόματη χρόνια προϊούσα νεφροπάθεια) και σχετιζόμενα αδενώματα και καρκινώματα σε λόγους έκθεσης από 0,05 έως 4 φορές υψηλότερους και σε λόγους δόσεων, με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος (mg/m²), περίπου 0,6 έως 22 φορές υψηλότερους από την κλινική δόση των 20 mg. Αυτά τα ευρήματα θεωρούνται ειδικά για τον επίμυ και πιθανότατα δεν αφορούν τον άνθρωπο. Νεφροκυτταρικά καρκινώματα παρατηρήθηκαν σε μια 18μηνιαία μελέτη αποτελεσματικότητας ως προς τα οστά σε ηλικιωμένους πιθήκους *Cynomolgus* μετά από ωοθηκεκτομή, σε λόγους έκθεσης από 0,05 έως 16,3 φορές υψηλότερους και σε λόγους δόσεων, με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος (mg/m²), περίπου 0,2 έως 24 φορές υψηλότερους από την κλινική δόση των 20 mg. Αυτοί οι όγκοι είναι γνωστό ότι εμφανίζονται σε ηλικιωμένα πρωτεύοντα εκτός του ανθρώπου και θεωρήθηκαν αυτόματοι στους ηλικιωμένους πιθήκους και μη σχετικοί με τον άνθρωπο.

Η BZA δεν παρουσίασε γονιδοτοξική ή μεταλλαξιογόνο δράση σε μια σειρά δοκιμών, μεταξύ των οποίων η *in vitro* δοκιμασία αντίστροφων μεταλλάξεων σε βακτήρια, η *in vitro* δοκιμασία

ορθόδρομων μεταλλάξεων στον γενετικό τόπο κινάσης θυμιδίνης (TK+/-) σε κύτταρα λεμφώματος ποντικού L5178Y, η *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO), και η *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικού.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή και διαταραχής της γονιμότητας με CE/BZA. Τα παρακάτω δεδομένα βασίζονται στα ευρήματα μελετών με τηBZA.

Σε μελέτες με BZA σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν αποβολές και αυξημένη επίπτωση καρδιακών (έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος) και σκελετικών (καθυστερημένη οστεοποίηση, ανωμαλίες σχήματος ή ευθυγράμμισης των οστών, ιδίως της σπονδυλικής στήλης και του κρανίου) ανωμαλιών στα έμβρυα σε τοξικές για τη μητέρα δοσολογίες $\geq 0,5$ mg/kg/ημέρα (1,5 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου). Η μεταχείριση επίμυων με BZA σε τοξικές για τη μητέρα δοσολογίες ≥ 1 mg/kg/ημέρα ($\geq 0,4$ φορές η δόση του ανθρώπου με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος) οδήγησε σε μείωση του αριθμού βιώσιμων εμβρύων και/ή του σωματικού βάρους των εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Σε θηλυκούς επίμυες χορηγήθηκαν καθημερινές δόσεις 0,3 έως 30 mg/kg [0,15 έως 14,6 φορές η δόση του ανθρώπου με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος, σε mg /m² (η δοσολογία των 20 mg/kg στον άνθρωπο ισοδυναμεί με 12,3 mg/m²)] πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος με αρσενικά χωρίς μεταχείριση. Οι κύκλοι του οίστρου και η γονιμότητα επηρεάστηκαν αρνητικά σε όλες τις ομάδες θηλυκών ζώων που έλαβαν βαζεδοξιφένη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου συζευγμένων οιστρογόνων

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κυτταρίνη κονιοποιημένη
Υπρομελλόζη 2208 (100.000 mPa•s) (E464)
Μαγνήσιο στεατικό
Ασβέστιο φωσφορικό

Αδρανής επικάλυψη γέμισης

Σακχαρόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη 2910 (6 mPa•s) (E464)
Υπρομελλόζη 2910 (15 mPa•s) (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (400)

Δραστική επικάλυψη βαζεδοξιφένης

Σακχαρόζη
Υπρομελλόζη 2910 (3 mPa•s) (E464)
Σακχαρόζη μονοπαλμιτική
Ασκορβικό οξύ

Έγχρωμη επικάλυψη

Υπρομελλόζη 2910 (6 mPa•s) (E464)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (400)

Ερυθρό σιδήρου οξειδίο (E172)

Διαυγής επικάλυψη

Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Ποβιδόνη (E1201)
Πολυδεξτρόζη (E1200) (περιέχει γλυκόζη και σορβιτόλη)
Μαλιτιτόλη υγρή
Πολοξαμερές 188

Μελάνι εκτύπωσης

Μέλαν σιδήρου οξειδίο (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Υπρομελλόζη 2910 (6 mPa•s)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το άνοιγμα του θύλακα της κυψέλης, χρησιμοποιήστε εντός 60 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης από PVC/Aclar/PVC που περιέχουν 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/960/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Νοεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
συζευγμένα οιστρογόνα/βαζεδοξифένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 0,45 mg συζευγμένων οιστρογόνων και οξική
βαζεδοξифένη ισοδύναμη με 20 mg βαζεδοξифένης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη, σακχαρόζη, πολυδεξτρόζη και υγρή μαλτιτόλη. Δείτε το φύλλο οδηγιών
χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα του θύλακα της κυψέλης, χρησιμοποιήστε εντός 60 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/960/001 28 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΘΗΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
συζευγμένα οιστρογόνα/βαζεδοξифένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 0,45 mg συζευγμένων οιστρογόνων και οξική
βαζεδοξифένη ισοδύναμη με 20 mg βαζεδοξифένης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη, σακχαρόζη, πολυδεξτρόζη και υγρή μαλτιτόλη. Δείτε το φύλλο οδηγιών
χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα του θύλακα της κυψέλης, χρησιμοποιήστε εντός 60 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/960/001 28 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
συζευγμένα οιστρογόνα/βαζεδοξифένη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης συζευγμένα οιστρογόνα/βαζεδοξιφένη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το DUAVIVE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το DUAVIVE
3. Πώς να πάρετε το DUAVIVE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το DUAVIVE
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το DUAVIVE και ποια είναι η χρήση του

Το DUAVIVE είναι ένα φάρμακο που περιέχει δύο δραστικές ουσίες, οι οποίες ονομάζονται «συζευγμένα οιστρογόνα» και «βαζεδοξιφένη». Τα συζευγμένα οιστρογόνα είναι ένα φάρμακο που ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζεται «θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης» (HRT). Η βαζεδοξιφένη ανήκει σε μια ομάδα μη ορμονικών φαρμάκων που ονομάζονται «εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων» (SERM).

Το DUAVIVE χρησιμοποιείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εξακολουθούν να έχουν μήτρα και οι οποίες δεν έχουν εμφανίσει φυσική περίοδο τους τελευταίους 12 μήνες.

Το DUAVIVE χρησιμοποιείται για:

Ανακούφιση από τα συμπτώματα που εμφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση

Κατά την εμμηνόπαυση, η ποσότητα των οιστρογόνων που παράγεται από τον οργανισμό της γυναίκας μειώνεται. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως, θερμότητα στο πρόσωπο, τον λαιμό και το στήθος («εξάψεις»). Το DUAVIVE βελτιώνει αυτά τα συμπτώματα μετά την εμμηνόπαυση. Αυτό το φάρμακο θα σας συνταγογραφηθεί μόνον εάν τα συμπτώματά σας επηρεάζουν σοβαρά την καθημερινή ζωή σας και ο γιατρός σας διαπιστώσει ότι άλλοι τύποι HRT δεν είναι κατάλληλοι για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το DUAVIVE

Ιατρικό ιστορικό και τακτικοί επανέλεγχοι

Η χρήση του DUAVIVE ενέχει κινδύνους, οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν αποφασίζετε εάν θα ξεκινήσετε ή θα συνεχίσετε να το παίρνετε.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη θεραπεία γυναικών με πρόωρη εμμηνόπαυση (λόγω ανεπάρκειας ή χειρουργικής επέμβασης των ωοθηκών) με το DUAVIVE.

Προτού ξεκινήσετε να παίρνετε το φάρμακο αυτό, ο γιατρός θα ζητήσει το ιατρικό ιστορικό σας και το ιστορικό της οικογένειάς σας. Ο γιατρός ίσως αποφασίσει να σας κάνει σωματική εξέταση. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει εξέταση των μαστών και/ή εσωτερική εξέταση, εάν αυτό χρειάζεται, ή εάν έχετε ιδιαίτερες ανησυχίες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε ιατρικό πρόβλημα ή ασθένεια.

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το φάρμακο αυτό, θα πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας για τακτικούς επανελέγχους (τουλάχιστον μία φορά το χρόνο). Κατά τους επανελέγχους αυτούς, συζητήστε με τον γιατρό σας τα οφέλη και τους κινδύνους από τη συνέχιση της λήψης του DUAVIVE. Σας συνιστούμε:

- να κάνετε τακτικές προληπτικές εξετάσεις μαστού και εξετάσεις τραχηλικού επιχρίσματος (τεστ Παπανικολάου), σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού σας.
- να εξετάζετε τακτικά τους μαστούς σας για να διαπιστώσετε τυχόν αλλαγές, όπως λακκάκια στο δέρμα, αλλαγές στη θηλή ή ορατές ή ψηλαφητές μάζες.

Μην πάρετε το DUAVIVE

- Σε περίπτωση αλλεργίας στα συζευγμένα οιστρογόνα, τη βαζεδοξифένη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε, είχατε παλαιότερα ή υπάρχουν υποψίες ότι έχετε καρκίνο του μαστού.
- Εάν έχετε, είχατε παλαιότερα ή υπάρχουν υποψίες ότι έχετε κάποια μορφή καρκίνου ευαίσθητη στα οιστρογόνα, όπως καρκίνο του ενδομητρίου (επένδυση της μήτρας).
- Εάν έχετε εμφανίσει πρόσφατα ανεξήγητη αιμορραγία από τη μήτρα.
- Εάν παρουσιάζετε εκτεταμένη διόγκωση του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου), η οποία δεν αντιμετωπίζεται με κάποια θεραπεία.
- Εάν έχετε ή είχατε παλαιότερα θρόμβο αίματος σε μια φλέβα (θρόμβωση), π.χ. στα πόδια (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), τους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή) ή τα μάτια (θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας).
- Εάν έχετε διαταραχή της πήξης του αίματος (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης).
- Εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα κάποια νόσο που οφείλεται σε θρόμβους αίματος στις αρτηρίες, π.χ. καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή στηθάγχη.
- Εάν έχετε ή είχατε παλαιότερα ηπατική νόσο και οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό.
- Εάν είστε έγκυος, υπάρχει περίπτωση να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.
- Εάν εμφανίζετε ένα σπάνιο κληρονομικό αιματολογικό πρόβλημα που λέγεται πορφυρία.

Εάν δεν είστε βέβαιη για οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία, **απευθυνθείτε στον γιατρό σας** προτού πάρετε το φάρμακο αυτό.

Εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω παθήσεις εμφανιστεί για πρώτη φορά ενώ παίρνετε το φάρμακο αυτό, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε εμφανίσει ποτέ κάποιο από τα παρακάτω προβλήματα, καθώς αυτά ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το DUAVIVE. Εάν ισχύει αυτό, θα πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας πιο συχνά για επανέλεγχο:

- ινώματα μέσα στη μήτρα σας
- ανάπτυξη του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας έξω από τη μήτρα (ενδομητρίωση) ή ιστορικό εκτεταμένης διόγκωσης του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου)
- αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος [βλ. «Θρόμβοι αίματος σε μια φλέβα (θρόμβωση)»]

- αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ευαίσθητου στα οιστρογόνα (π.χ. Εάν η μητέρα, αδελφή ή γιαγιά σας είχαν καρκίνο του μαστού)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- διαταραχή του ήπατος, π.χ. καλοήγη όγκο στο ήπαρ
- διαβήτη
- χολόλιθοι
- ημικρανία ή σοβαροί πονοκέφαλοι
- μια σπάνια νόσος του ανοσοποιητικού συστήματος που προσβάλλει πολλά όργανα του σώματος (συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, ΣΕΛ)
- επιληψία
- άσθμα
- μια νόσο που προσβάλλει το τύμπανο του αυτιού και την ακοή (ωτοσκλήρυνση)
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων (τριγλυκεριδίων) στο αίμα
- κατακράτηση υγρών λόγω καρδιακών ή νεφρικών προβλημάτων

Σταματήστε να παίρνετε το DUAVIVE και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται στην παράγραφο «Μην πάρετε το DUAVIVE»
- κιτρινισμός του δέρματος ή του λευκού τμήματος των ματιών (ίκτερος). Αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικής νόσου
- μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (τα συμπτώματα μπορεί να είναι πονοκέφαλος, κούραση, ζάλη)
- πονοκέφαλοι τύπου ημικρανίας που εμφανίζονται για πρώτη φορά
- εάν μείνετε έγκυος
- παρατηρήσετε ενδείξεις θρόμβου αίματος, π.χ. επώδυνο πρήξιμο ή κοκκίνισμα των ποδιών, ξαφνικός πόνος στο στήθος ή δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια). Για περισσότερες πληροφορίες, δείτε την παράγραφο «Θρόμβοι αίματος σε μια φλέβα (θρόμβωση)».

DUAVIVE και καρκίνος

Εκτεταμένη διόγκωση του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνος του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου)

Αυτό το φάρμακο περιέχει συζευγμένα οιστρογόνα και βαζεδοξιφένη και χρησιμοποιείται στη θεραπεία γυναικών που έχουν μήτρα.

Όταν λαμβάνετε DUAVIVE μη λαμβάνετε άλλα οιστρογόνα, καθώς έτσι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου.

Εάν παρουσιάσετε απροσδόκητη κολπική αιμορραγία, **επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Καρκίνος του μαστού

Τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) μόνο με οιστρογόνα αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο επιπλέον κίνδυνος εξαρτάται από το διάστημα χρήσης της HRT. Ο επιπλέον κίνδυνος καθίσταται σαφής εντός 3 ετών χρήσης. Μετά τη διακοπή της HRT ο επιπλέον κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου, αλλά ο κίνδυνος ενδέχεται να παραμένει για 10 χρόνια ή περισσότερο εάν έχετε χρησιμοποιήσει HRT για περισσότερο από 5 χρόνια.

Η επίδραση του DUAVIVE στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι άγνωστη.

Να εξετάζετε τακτικά το στήθος σας. Δείτε το γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε αλλαγές, όπως:

- λακκάκια στο δέρμα

- αλλαγές στη θηλή
- ορατές ή ψηλαφητές μάζες

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος – πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν HRT, περίπου 2 στις 2.000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία HRT για 5 έτη, θα εκδηλωθούν περίπου 3 περιστατικά ανά 2.000 ασθενείς (δηλ. περίπου 1 επιπλέον περιστατικό). Σε περίπτωση προβληματισμού, μιλήστε με τον γιατρό σας.

Η επίδραση του DUAVIVE όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών δεν είναι γνωστή.

Το DUAVIVE και η καρδιά σας ή η κυκλοφορία του αίματός σας

Θρόμβοι αίματος σε μια φλέβα (θρόμβωση)

Το DUAVIVE μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος.

Η θεραπεία μόνο με οιστρογόνα και η μονοθεραπεία βαζεδοξιφένης αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβων του αίματος στις φλέβες (κατάσταση που ονομάζεται επίσης «εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση» ή «ΕΒΦΘ»), ιδίως κατά τον πρώτο χρόνο λήψης των φαρμάκων αυτών.

Οι θρόμβοι αίματος μπορεί να είναι επικίνδυνοι και, εάν μεταφερθούν στους πνεύμονες, μπορούν να προκαλέσουν πόνο στο στήθος, δύσπνοια, κατέρρευση ή ακόμα και θάνατο.

Επειδή είναι πιο πιθανό να εμφανίσετε θρόμβο αίματος στις φλέβες σας όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία σας και εάν ισχύει κάποιο από τα παρακάτω, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας:

- εάν δεν μπορείτε να περπατήσετε για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω μείζονος εγχείρησης, τραυματισμού ή ασθένειας (βλ. επίσης παράγραφο 3, αν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση)
- εάν είστε σοβαρά υπέρβαρη (ΔΜΣ >30 kg/m²)
- εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με την πήξη του αίματος, το οποίο να χρειάζεται μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος
- εάν οποιοσδήποτε κοντινός συγγενής σας έχει εμφανίσει ποτέ θρόμβο αίματος στο πόδι, τον πνεύμονα ή κάποιο άλλο όργανο
- εάν πάσχετε από συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ)
- εάν έχετε καρκίνο.

Εάν ισχύει για εσάς οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Καρδιοπάθεια (καρδιακή προσβολή)

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η HRT θα αποτρέψει μια καρδιακή προσβολή. Από τυχαίοποιημένα ελεγχόμενα δεδομένα δεν προέκυψε αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας αρτηριακής νόσου σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή και ελάμβαναν θεραπεία μόνο με οιστρογόνα.

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι περίπου 1,5 φορά υψηλότερος στα άτομα που χρησιμοποιούν HRT συγκριτικά με τα άτομα που δεν χρησιμοποιούν αυτήν τη θεραπεία. Ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω χρήσης HRT αυξάνεται με την ηλικία.

Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 60 ετών, οι οποίες δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, κατά μέσο όρο, 8 γυναίκες στις 1.000 θα αναμενόταν να εμφανίσουν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός μιας περιόδου 5 ετών. Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 60 ετών, οι οποίες λαμβάνουν HRT, θα υπάρξουν 11 περιστατικά ανά 1.000 χρήστες, εντός μιας περιόδου 5 ετών (δηλ., 3 επιπλέον περιστατικά).

Η επίδραση του DUAVIVE στον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι άγνωστη.

Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι:

- προχωρημένη ηλικία
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- κάπνισμα
- υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση, ενημερώστε τον χειρουργό ότι παίρνετε DUAVIVE. Ίσως χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το DUAVIVE περίπου 4 έως 6 εβδομάδες πριν από την εγχείρηση, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος (βλ. «Θρόμβοι αίματος σε μια φλέβα»). Ρωτήστε τον γιατρό σας για να μάθετε πότε μπορείτε να ξαναρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Άλλες καταστάσεις

Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί για:

- προβλήματα στους νεφρούς
- προϋπάρχοντα υψηλά επίπεδα λιπιδίων (τριγλυκεριδίων) στο αίμα
- προβλήματα στο ήπαρ
- άσθμα
- επιληψία
- ημικρανία
- συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ - μια σπάνια νόσο του ανοσοποιητικού συστήματος που προσβάλλει πολλά όργανα του σώματος)
- κατακράτηση υγρών

Η θεραπεία με οιστρογόνα δεν αποτρέπει την απώλεια μνήμης. Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος απώλειας μνήμης είναι υψηλότερος στις γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία με οιστρογόνα μετά την ηλικία των 65 ετών. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και DUAVIVE

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση του DUAVIVE. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ακανόνιστη αιμορραγία. Αυτό ισχύει για τα παρακάτω φάρμακα:

- Φάρμακα για την επιληψία (όπως φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη),
- Φάρμακα για τη φυματίωση (όπως ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη),
- Φάρμακα για HIV λοίμωξη (όπως νεβιραπίνη, εφαβιρένζη, ριτοναβίρη και νελφίναβιρη),

- Φάρμακα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Κύηση και θηλασμός

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για χρήση μόνο από γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Μην πάρετε το φάρμακο αυτό εάν είστε έγκυος ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Μην πάρετε το φάρμακο αυτό εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το DUAVIVE έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν νιώσετε υπνηλία, αφού πάρετε το φάρμακο αυτό, θα πρέπει να αποφύγετε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανές.

Έχει αναφερθεί ότι η βαζεδοξιφένη, συστατικό αυτού του φαρμάκου, προκαλεί προβλήματα στην όραση, όπως θαμπή όραση. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να αποφύγετε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανές μέχρι να σας ενημερώσει ο γιατρός σας ότι μπορείτε να το κάνετε με ασφάλεια.

Το DUAVIVE περιέχει λακτόζη, σακχαρόζη, υγρή μαλτιτόλη, γλυκόζη και σορβιτόλη

Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,0088 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

3. Πώς να πάρετε το DUAVIVE

Ο γιατρός σας θα προσπαθήσει να σας συνταγογραφήσει τη χαμηλότερη δυνατή δόση για όσο το δυνατόν λιγότερο χρόνο προκειμένου να αντιμετωπιστεί το σύμπτωμά σας. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι η δόση αυτή είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο καθημερινά.
Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή, ωστόσο, καλό είναι να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε μέρα, το οποίο θα σας βοηθήσει να θυμάστε το φάρμακό σας πιο εύκολα.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακο αυτό για όσο χρόνο σας το ζητήσει ο γιατρός σας. Για να λειτουργήσει το φάρμακο αυτό, θα πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά σύμφωνα με τη συνταγή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση DUAVIVE από την κανονική

Τηλεφωνήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
Εάν πάρετε πάρα πολλά δισκία, μπορεί να αισθανθείτε ναυτία ή να κάνετε εμετό. Μπορεί να νιώσετε ευαισθησία στους μαστούς, ζάλη, πόνο στην κοιλιά, υπνηλία/κόπωση ή να παρουσιάσετε για ένα μικρό χρονικό διάστημα κολπική αιμορραγία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το DUAVIVE

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα να πάρετε το επόμενο δισκίο, τότε παραλείψτε το δισκίο που ξεχάσατε και πάρτε μόνο την

επόμενη προγραμματισμένη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το DUAVIVE

Εάν αποφασίσετε να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο προτού ολοκληρωθεί η συνταγογραφημένη θεραπεία, θα πρέπει να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το DUAVIVE και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 100 άτομα

- Εάν αρχίσετε να έχετε πονοκεφάλους τύπου ημικρανίας ή έντονους πονοκεφάλους

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Σημεία παρουσίας θρόμβου αίματος, όπως επώδυνο πρήξιμο και κοκκίνισμα των ποδιών, ξαφνικός πόνος στο στήθος ή δύσπνοια.
- Σημεία παρουσίας θρόμβου αίματος στον οφθαλμό (αμφιβληστροειδική φλέβα), όπως μονόπλευρη οπτική διαταραχή που περιλαμβάνει απώλεια όρασης, πόνο και πρήξιμο του ματιού, ιδίως εάν εκδηλωθούν απότομα.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση – τα συμπτώματά της περιλαμβάνουν ξαφνικό συριγμό της αναπνοής και πόνο ή σφίξιμο στο στήθος, πρήξιμο των βλεφάρων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), κατέρρευση
- Πρήξιμο στα μάτια, τη μύτη, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή τον λαιμό, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), έντονη ζάλη ή λιποθυμία, δερματικό εξάνθημα (συμπτώματα αγγειοοιδήματος)
- Συμπτώματα παγκρεατίτιδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν έντονο πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα που πιθανόν να εξαπλώνεται και στη ράχη, μαζί με πρήξιμο της κοιλιάς, πυρετό, ναυτία και έμετο
- Απότομη εκδήλωση πόνου στην κοιλιά και παρουσία ζοηρά κόκκινου αίματος στα κόπρανα, με ή χωρίς διάρροια, λόγω απότομης απόφραξης μιας αρτηρίας που τροφοδοτεί το έντερο (ισχαιμική κολίτιδα)
- Καρδιακή προσβολή – τα συμπτώματα περιλαμβάνουν συνήθως πόνο, όπως πόνο στο στήθος που εκτείνεται στο σαγόι, το λαιμό και το βραχίονα. Εκτός από τον πόνο, μπορεί να παρουσιάσετε εφίδρωση, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), κούραση, ναυτία και τάση λιποθυμίας

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα

- Μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (τα συμπτώματα μπορεί να είναι πονοκέφαλος, κούραση, ζάλη)
- Πολύμορφο ερύθημα: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα με ροδοκόκκινες κηλίδες, ιδίως στις παλάμες και τα πέλματα, πιθανώς και με φουσκάλες. Μπορεί επίσης να παρουσιάσετε έλκη στο στόμα, τα μάτια ή τα γεννητικά όργανα και να εμφανίσετε πυρετό

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Άλλες οφθαλμικές αντιδράσεις (να βλέπετε σπινθήρες ή λάμπεις φωτός, στένωση του οπτικού πεδίου και πρήξιμο του ματιού ή του βλεφάρου)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα

- Κοιλιακό άλγος (πόνος στο στομάχι)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 10 άτομα

- Μυϊκοί σπασμοί (όπως κράμπες κνήμης)
- Δυσκοιλιότητα
- Διάρροια
- Ναυτία
- Κολπική μυκητίαση (μόλυνση του κόλπου από μύκητες)
- Αύξηση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (λιπίδια στο αίμα σας)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 100 άτομα

- Νόσος της χοληδόχου κύστης [π.χ. πέτρες στη χολή, φλεγμονή της χοληδόχου κύστης (χολοκυστίτιδα)]

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί όταν χορηγήθηκαν τα συζευγμένα οιστρογόνα και/ή η βαζεδοξιφένη (τα δραστικά συστατικά του φαρμάκου αυτού) ως μονοθεραπεία και ενδέχεται να εκδηλωθούν και με αυτό το φάρμακο:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα

- Εξάψεις
- Μυϊκές κράμπες
- Ορατό πρήξιμο του προσώπου, των χεριών, των ποδιών, των πελμάτων ή των αστραγάλων (περιφερικό οίδημα)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 10 άτομα

- Πόνος στους μαστούς, ευαισθησία των μαστών, οίδημα των μαστών
- Έκκριμα από τις θηλές
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Αλωπεκία (τριχόπτωση)
- Μεταβολές σωματικού βάρους (αύξηση ή μείωση)
- Αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (διαπιστώνονται με συνήθεις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας)
- Ξηροστομία
- Υπνηλία
- Πετάλες (κνίδωση)
- Εξάνθημα
- Φαγούρα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Φλεγμονή του κόλπου
- Κολπικό έκκριμα
- Διάβρωση τραχήλου (μήτρας), που διαπιστώνεται με ιατρική εξέταση
- Θρόμβος αίματος σε φλέβες των ποδιών
- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα
- Θρόμβος σε μια φλέβα στο πίσω μέρος του ματιού (αμφιβληστροειδική φλέβα), που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης
- Ναυτία
- Πονοκέφαλος

- Ημικρανία
- Ζάλη
- Αλλαγές ψυχικής διάθεσης
- Νευρική κατάσταση
- Κατάθλιψη
- Απώλεια μνήμης (άνοια)
- Αλλαγές στην επιθυμία για σεξ (αύξηση ή μείωση της γενετήσιας ορμής)
- Αποχρωματισμός του δέρματος του προσώπου ή άλλων περιοχών του σώματος
- Αυξημένη τριχοφυΐα
- Προβλήματα κατά τη χρήση φακών επαφής

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Άλγος πυέλου
- Αλλαγές στον ιστό του μαστού
- Έμετος
- Ευερεθιστότητα
- Επιδράσεις στη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα, περιλαμβανομένης της αύξησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα
- Επιδείνωση άσθματος
- Επιδείνωση επιληψίας
- Ανάπτυξη καλοήθους μηνιγγιώματος, ένας μη καρκινικός όγκος στις μεμβράνες που περιβάλλουν τον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα

- Επώδυνες κόκκινες φουσκάλες (επάρματα) στο δέρμα
- Επιδείνωση χορείας (προϋπάρχουσα νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ακούσιες σπασμωδικές κινήσεις του σώματος)
- Διόγκωση ηπατικού αιμαγγειώματος, ενός καλοήθους (μη καρκινικού) όγκου του ήπατος
- Χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστηαιμία): πολλές φορές δεν εκδηλώνονται συμπτώματα που να υποδηλώνουν ότι το ασβέστιο στο αίμα σας είναι χαμηλό, αλλά εάν η υπασβεστηαιμία γίνει σοβαρή τότε μπορεί να αισθανθείτε κούραση, γενική αδιαθεσία και κατάθλιψη και να εμφανίσετε αφυδάτωση. Αυτή η κατάσταση μπορεί να συνοδεύεται από πόνο στα οστά και την κοιλιά. Ενδέχεται να δημιουργηθούν πέτρες στους νεφρούς, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν έντονο πόνο στη μέση (κωλικός νεφρού).
- Επιδείνωση πορφυρίας, μιας σπάνιας κληρονομικής αιματολογικής διαταραχής.

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Αίσθημα παλμών (όταν αισθάνεστε τους χτύπους της καρδιάς σας)
- Ξηροφθαλμία, πόνος του οφθαλμού, μειωμένη οπτική οξύτητα, οπτική δυσλειτουργία, βλεφαρόσπασμος (μη φυσιολογικό, ακούσιο πετάρισμα ή σπασμός των βλεφάρων)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το DUAVIVE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά το άνοιγμα του θύλακα της κυψέλης, χρησιμοποιήστε εντός 60 ημερών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το DUAVIVE

Οι δραστικές ουσίες είναι τα συζευγμένα οιστρογόνα και η βαζεδοξифένη. Κάθε δισκίο περιέχει 0,45 mg συζευγμένων οιστρογόνων και οξική βαζεδοξифένη ισοδύναμη με 20 mg βαζεδοξифένης.

Τα άλλα συστατικά είναι: λακτόζη μονοϋδρική, σακχαρόζη, σακχαρόζη μονοπαλμιτική, πολυδεξτρόζη (E1200, που περιέχει γλυκόζη και σορβιτόλη) και υγρή μαλτιτόλη (βλ. παράγραφο 2), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κυτταρίνη κονιοποιημένη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, ασκορβικό οξύ, υπρομελλόζη (E464), ποβιδόνη (E1201), πολοξαμερές 188, φωσφορικό ασβέστιο, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (400), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172) και προπυλενογλυκόλη (E1520).

Εμφάνιση του DUAVIVE και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης των 0,45 mg/20 mg του DUAVIVE είναι ροζ, ωοειδές δισκίο με την ένδειξη «0.45/20» στη μία πλευρά.

Τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης διατίθενται μέσα σε συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/Aclar/PVC που περιέχουν 28 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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 PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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
Simi: +354 540 8000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 3336407

Luxembourg / Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvijā

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

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.