

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 0,45 mg konjuguotų estrogenų ir basedoksifeno acetato, atitinkančio 20 mg basedoksifeno.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 96,9 mg sacharozės (įskaitant 0,7 mg sacharozės (sacharozės monopalmitato pavidalu)), 62,9 mg laktozės (monohidrato pavidalu), 0,2 mg skystojo maltitolio, 0,0176 mg gliukozės ir 0,0088 mg sorbitolio

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Modifikuoto atpalaidavimo tabletė.

12 mm rožinė, ovali modifikuoto atpalaidavimo tabletė, kurios vienoje pusėje išspausdinta „0.45/20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

DUAVIVE skirtas estrogenų trūkumo sukeltiems simptomams gydyti moterims po menopauzės, kurioms nepašalinta gimda (praėjus bent 12 mėnesių po paskutinių mėnesinių) ir kurioms netinka gydymas preparatais, kurių sudėtyje yra progestinų.

Vyresnių kaip 65 metų moterų gydymo patirtis ribota.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pradedant ir tęsiant po menopauzės atsirandančių simptomų gydymą reikia trumpiausią laiką vartoti mažiausią veiksmingą dozę (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama dozė yra 0,45 mg konjuguotų estrogenų (KE) ir 20 mg basedoksifeno (BZA), kartą per parą išgeriant vieną tabletę.

Jei pacientė pamiršta tabletę, prisiminusi turi ją išgerti tuoj pat. Toliau gydymą reikia tęsti kaip anksčiau. Jei pacientė pamiršo daugiau kaip vieną tabletę, reikia išgerti tik naujausią pamirštą tabletę. Pacientei negalima gerti dvigubai didesnės dozės už įprastą norint kompensuoti praleistas tabletes.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

KE / BZA netirtas vyresnėms kaip 75 metų moterims. Remiantis turimais duomenimis, atsižvelgiant į amžių, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vyresnių nei 65 metų moterų gydymo patirtis ribota.

Inkstų veiklos sutrikimas

KE / BZA farmakokinetika nevertinta pacientėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Šioje populiacijoje vaisto vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

KE / BZA saugumas ir veiksmingumas nevertintas pacientėms, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Šioje populiacijoje vaisto vartojimas kontraindikuotinas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

KE / BZA nėra skirtas vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

KE / BZA galima gerti bet kuriuo paros metu, neatsižvelgiant į valgį (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia nuryti nekramtant.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytas, įtariamas ar buvęs krūties vėžys.
- Nustatyti, anksčiau buvę arba įtariamai su estrogenais susiję piktybiniai navikai (pvz., endometriumo vėžys).
- Nežinomos etiologijos kraujavimas iš lytinių organų.
- Negydyta endometriumo hiperplazija.
- Aktyvi arba praityje buvusi venų tromboembolinė liga (giliųjų venų trombozė, plaučių embolija ir tinklainės venų trombozė).
- Žinomi trombofiliniai sutrikimai (pvz., baltymo C, baltymo S arba antitrombino nepakankamumas, žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvi arba praityje buvusi arterijų tromboembolinė liga (pvz., miokardo infarktas, insultas).
- Ūmi kepenų liga arba praityje buvusi kepenų liga, jei kepenų funkciniai rodikliai nukrypę nuo normos ribų.
- KE / BZA negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims arba žindydėms (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).
- Porfirija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pomenopauziniais simptomams gydyti KE / BZA turi būti skiriamas tik tuo atveju, jei tie simptomai neigiamai veikia moters gyvenimo kokybę. Visais atvejais būtina ne rečiau kaip kartą per metus įvertinti gydymo naudą ir riziką, gydymą tęsti tik tol, kol nauda yra didesnė negu rizika.

KE / BZA vartojančioms moterims negalima vartoti progestinų, papildomų estrogenų arba selektyvių estrogenų receptorių moduliatorių (SERM).

DUAVIVE (KE / BZA) netirtas ankstyvajai menopauzei gydyti.

Sveikatos patikrinimas / stebėjimas

Prieš pradėdant arba atnaujinant gydymą KE / BZA, būtina surinkti išsamią pacientės bei jos šeimos ligų anamnezę. Taip pat būtina ištirti pacientės fizinę būklę (dubens organus ir krūtis), atsižvelgiant į

galimas vaisto vartojimo kontraindikacijas bei atsargumo priemonės. Gydomo metu rekomenduojamos periodinės patikros, kurių dažnį ir pobūdį reikia pritaikyti individualiai moteriai. Moterims reikia paaiškinti, apie kokius krūties pakitimus reikia pranešti gydytojui arba slaugytojai (žr. pastraipą toliau „Krūties vėžys“). Kiti tyrimai, įskaitant atitinkamus vaizdų gavimo tyrimus, pvz., mamografija, kiekvienu atveju atsižvelgiant į klinikinę situaciją, turi būti atliekami remiantis įprastinėmis medicininės patikros rekomendacijomis.

Būklės, kurias reikia stebėti

Jei pacientei yra bet kuri iš toliau nurodytų būklių, yra buvusi anksčiau ir (arba) pasunkėjo nėštumo arba ankstesnio gydymo hormonais metu, pacientę reikia atidžiai stebėti. Reikia turėti omenyje, kad gydymo KE / BZA metu šios būklės gali pasikartoti arba paūmėti, ypač:

- lejomiona (gimdos skaiduliniai navikai) arba endometrioze;
- tromboembolinių sutrikimų rizikos faktoriai (žr. toliau);
- nuo estrogenų priklausančių navikų rizikos faktoriai, pvz., 1-ojo laipsnio krūties vėžio paveldimumas;
- hipertenzija;
- kepenų sutrikimai (pvz., kepenų adenoma);
- cukrinis diabetas, esant kraujagyslių pažeidimui arba be jo;
- tulžies pūslės akmenligė;
- migrena arba (stiprus) galvos skausmas;
- sisteminė raudonoji vilklė;
- anksčiau buvusi endometriumo hiperplazija (žr. toliau);
- epilepsija;
- astma;
- ausies sklerozė.

Priežastys nedelsiant nutraukti gydymą

Gydymą reikia nutraukti, jei nustatoma kontraindikacija (pvz., venų tromboembolija, insultas arba nėštumas) ir jei pasireiškia:

- gelta arba kepenų funkcijos pablogėjimas;
- reikšmingas kraujospūdžio padidėjimas;
- migrenos tipo naujo galvos skausmo pradžia.

Endometriumo hiperplazija ir karcinoma

Ilgą laiką vartojant vien tik estrogenus, sveiką gimdą turinčioms moterims padidėja endometriumo hiperplazijos ir karcinomos pavojus. Priklausomai nuo gydymo trukmės ir estrogenų dozės, tik estrogenų vartojančioms moterims užfiksuotas endometriumo vėžio rizikos padidėjimas svyruoja nuo 2 iki 12 kartų, lyginant su vien tik estrogenų nevartojančiomis moterimis. Nutraukus gydymą, padidėjusi rizika gali išlikti bent 10 metų. KE / BZA vartojančioms moterims negalima estrogenų vartoti papildomai, nes tai gali padidinti endometriumo hiperplazijos ir endometriumo karcinomos riziką.

Į KE / BZA sudėtį įtraukus bazedoksifeno, endometriumo hiperplazijos, dėl kurios gali atsirasti endometriumo karcinoma, rizika sumažėja.

Gydymo metu gali pasitaikyti protarpinis kraujavimas ir tepimas. Jei protarpinis kraujavimas arba tepimas atsiranda praėjus tam tikram laikui nuo gydymo pradžios arba tęsiasi nutraukus gydymą, reikia ištirti šio reiškinio priežastį. Tam gali būti atlikta endometriumo biopsija, kad būtų atmesta endometriumo piktybinio naviko galimybė.

Krūties vėžys

Iš bendrų įrodymų matyti, kad PHT preparatus, kuriuose yra tik estrogenų, vartojančioms moterims kyla didesnė krūties vėžio rizika, kuri priklauso nuo PHT preparatų vartojimo trukmės.

Atlikus Moterų sveikatos apsaugos iniciatyvos (angl. *Women's Health Initiative*, WHI) tyrimą nustatyta, kad tik estrogenais gydomoms moterims, kurioms atlikta histerektomija, nekyla didesnė krūties vėžio rizika.

Atlikus stebėjimo tyrimus, daugiausia pranešta apie nedidelį krūties vėžio rizikos padidėjimą tik estrogeną vartojančioms moterims, kuris yra mažesnis, negu nustatytasis estrogeno-progestageno derinius vartojančioms pacientėms (žr. 4.8 skyrių).

Didelės apimties metaanalizė atskleidė, kad, nutraukus gydymą, padidėjusi rizika ilgainiui sumažės, o laikas, per kurį rizika sumažėja iki pradinio lygio, priklauso nuo anksčiau taikytos PHT trukmės. Jeigu PHT taikyta ilgiau kaip 5 metus, tokia rizika gali išlikti 10 metų ir ilgiau.

Stebėjimo tyrimas, kurio vidutinė stebėjimo trukmė buvo 22 mėnesiai, parodė, kad krūties vėžio rizika KE / BZA vartojančioms pacientėms gali būti tokia pati, kaip ir estrogeno bei progestino derinio hormonų terapijos vartotojoms. Ilgalaikė KE / BZA įtaka krūties vėžio rizikai lieka nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Kiaušidžių vėžys

Kiaušidžių vėžiu sergama daug rečiau nei krūties vėžiu.

Epidemiologiniai didelės metaanalizės duomenys leidžia manyti, kad moterims, kurios vartoja pakeičiamosios hormonų terapijos (PHT) preparatų su vienu estrogenu, rizika, kuri pasireiškia per 5 šių preparatų vartojimo metus, būna šiek tiek didesnė ir ji, nustojus vartoti minėtų preparatų, per laiką sumažėja.

Kai kurie kiti tyrimai, įskaitant MSI tyrimą, leidžia manyti, kad sudėtinių PHT preparatų vartojimas gali būti susijęs su panašia arba šiek tiek mažesne rizika (žr. 4.8 skyrių).

Kokį poveikį KE / BZA turi kiaušidžių vėžio rizikai, nežinoma.

Venų tromboembolija (VTE)

Atliekant iki 2 metų trukmės klinikinius tyrimus, kuriuose moterims po menopauzės buvo skiriama KE / BZA, buvo užfiksuota VTE atvejų (žr. 4.8 skyrių). Nustačius arba įtariant VTE, KE / BZA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti.

Atskirai SERM (įskaitant bazedoksifeną) ir estrogenai didina VTE riziką (žr. 4.8 skyrių).

Hormonų terapija siejama su 1,3–3 kartus didesne VTE atsiradimo rizika. Pirmaisiais PHT metais tikimybė atsirasti šioms ligoms yra didesnė (žr. 4.8 skyrių).

Pacientėms, kurioms nustatyti trombofiliniai sutrikimai, kyla didesnė VTE rizika, ir hormonų terapija gali šią riziką dar padidinti. Tokioms pacientėms KE / BZA vartojimas kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Bendrai pripažįstami VTE rizikos faktoriai yra šie: estrogenų vartojimas, vyresnis amžius, didelė chirurginė operacija, ilgalaikis imobilizavimas, nutukimas ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), nėštumas / laikotarpis po gimdymo, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) ir vėžys. Nėra bendros nuostatos dėl galimos varikozinių venų sąsajos su VTE atsiradimu. Kaip ir visiems pacientams pooperaciniu laikotarpiu, būtina imtis profilaktinių priemonių prieš galimas pooperacines VTE komplikacijas. Jei po planinės operacijos numatomas ilgalaikis imobilizavimas, KE / BZA vartojimą rekomenduojama laikinai

nutraukti likus 4–6 savaitėms. Atnaujinti gydymą reikia tik pacientei pradėjus laisvai vaikščioti. Be to, KE / BZA vartojančioms moterims reikia patarti ilgų kelionių metu periodiškai pajudėti.

Moterims, kurioms anksčiau nebuvo VTE, tačiau turinčioms pirmos eilės giminaitį, kuriam trombozė pasireiškė esant jaunam amžiui, galima pasiūlyti atlikti sveikatos patikrą nuodugniai pasikonsultavus apie šio metodo apribojimus (atliekant sveikatos patikrą nustatoma tik dalis trombofilinių defektų). Jei nustatomas tokios pačios kategorijos trombofilinis defektas kaip šeimos narių trombozė arba jei defektas yra sunkus (pvz., antitrombino, baltymo S arba baltymo C nepakankamumas arba defektų derinys), hormonų terapija kontraindikuotina.

Ilgą laiką antikoagulantais gydomoms moterims reikia nuodugniai apsvarstyti hormonų terapijos naudą ir riziką.

Jei pradėjus gydymą atsiranda arba įtariama VTE, KE / BZA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Moterims reikia nurodyti nedelsiant kreiptis į gydytoją, atsiradus galimam tromboembolijos simptomui (pvz., skausmingam kojos tinimui, staigiam skausmui krūtinėje ar dusuliui).

Koronarinė širdies liga (KŠL)

Randomizuotų kontroliuojamų tyrimų metu tik estrogenais gydomoms moterims, sergančioms arba nesergančioms KŠL, negauta įrodymų, kad toks gydymas apsaugo nuo miokardo infarkto. Randomizuoti kontroliuojami duomenys nerodo, kad tik estrogenais gydomoms moterims, kurioms atlikta histerektomija, kiltų didesnė KŠL rizika.

Išeminis insultas

Gydymas tik estrogenais siejamas su iki 1,5 karto didesne išeminio insulto atsiradimo rizika. Santykinė rizika nekinta priklausomai nuo amžiaus ar po menopauzės praėjusio laiko. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad pradinė insulto rizika labai priklauso nuo amžiaus, bendra hormonais gydomų moterų insulto rizika su amžiumi didėja (žr. 4.8 skyrių).

Stebėjimo tyrimas, kurio vidutinė stebėjimo trukmė buvo 10–11 mėnesių, parodė, kad insulto rizika KE / BZA vartojančioms pacientėms gali būti tokia pati, kaip ir estrogeno bei progestino derinio hormonų terapijos vartotojoms. Ilgalaike KE / BZA įtaka insulto rizikai lieka nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Nustačius arba įtariant insultą, KE / BZA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kitos būklės

- Estrogenai gali sukelti skysčių kaupimąsi, todėl KE / BZA gydomos pacientės, kurių širdies arba inkstų funkcija sutrikusi, turi būti atidžiai stebimos.
- Terminaliniu inkstų nepakankamumu sergančias pacientes būtina atidžiai stebėti, nes gali padidėti KE / BZA estrogenų sudedamųjų dalių koncentracija kraujyje. Šioje populiacijoje vaisto vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Estrogenais gydomas moteris, kurioms yra hipertrigliceridemija, būtina atidžiai stebėti, nes yra užfiksuota retų atvejų, kai tokios būklės estrogenais gydomoms moterims stipriai išaugo trigliceridų kiekis plazmoje ir tai sukėlė pankreatitą. KE / BZA vartojimas netirtas moterims, kurių pradinis trigliceridų kiekis >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). Atliekant iki 2 metų trukmės klinikinius tyrimus, nustatyta sąsaja tarp KE / BZA vartojimo ir trigliceridų koncentracijos serume padidėjimo nuo pradinio įvertinimo: 12-ą mėnesį 16 %, o 24-ą mėnesį – 20 %. Todėl gali būti tikslinga kasmet matuoti trigliceridų kiekį serume.
- KE / BZA vartojimas netirtas pacientėms, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius) arba kurios anksčiau sirgo cholestazine gelta. Moterų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme estrogenai gali būti silpnai metabolizuojami. Moterims, anksčiau sirgusioms cholestazine gelta, susijusia su estrogenų vartojimu praityje arba su nėštumu,

KE / BZA turi būti skiriamas atsargiai, o šiai ligai pasikartojus, vaistinio preparato vartojimas turi būti nutrauktas.

- Estrogenus vartojančioms moterims po menopauzės nustatyta 2–4 kartus didesnė tulžies pūslės ligos, kurią būtina gydyti chirurgiškai, rizika (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientės, gydomas KE / BZA, ar neatsiranda tulžies pūslės ligos požymių.
- Estrogenai didina skydliaukės hormonus surišančio globulino (angl. *thyroid binding globulin*, TBG) koncentraciją, o tai savo ruožtu didina cirkuliuojančio bendro skydliaukės hormono koncentraciją, nustatomą atliekant su proteinu surišto jodo (angl. *protein-bound iodine*, PBI) tyrimą, T4 (nustatomą frakcionavimo arba radioimuninės analizės metodu) arba T3 (nustatomą radioimuninės analizės metodu). T3 įsisavinimas sumažėja; tai rodo padidėjusi TBG koncentracija. Nesurištų T3 ir T4 koncentracija nepakinta. Gali padidėti ir kitų surišančiųjų baltymų, t. y. kortikosteroidus surišančio globulino (angl. *corticoid binding globulin*, CBG), lytinius hormonus surišančio globulino (angl. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG) koncentracija kraujo serume, todėl atitinkamai padidėja kortikosteroidų ir lytinių hormonų koncentracija kraujyje. Nesurištų arba biologiškai aktyvių hormonų koncentracija nepakinta. Gali padidėti kitų plazmos baltymų (angiotenzinogeno / renino substrato, alfa-I-antitripsino, ceruloplazmino) koncentracija.

Gydymas estrogenais nepagerina pažintinės funkcijos. Kai kurie duomenys leidžia įtarti galimą padidėjusią demencijos riziką moterims, kurioms nepertraukiamas gydymas tik estrogenais pradėtas skirti vėliau kaip 65 metų amžiaus.

KE / BZA įtaka demencijos rizikai nežinoma.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, sacharozės, gliukozės (polidekstrozėje ir skystajame maltitolyje) ir sorbitolio (polidekstrozėje).

Laktozė, sacharozė ir gliukozė

Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius, fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Sorbitolis

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio, kuris gali paveikti kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio, ir su maistu vartojamo sorbitolio poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinio vaistų sąveikos tyrimo, atlikto su KE / BZA, ir KE arba bazedoksifeno monoterapijos sąveikos tyrimų rezultatai apibendrinti toliau.

Konjuguoti estrogenai

In vitro ir *in vivo* atlikti tyrimai parodė, kad estrogenus iš dalies metabolizuoja citochromo P450 fermentai, įskaitant CYP3A4, tačiau klinikinio vaistų sąveikos tyrimo metu kartotinės 200 mg itrakonazolo (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) dozės konjuguotųjų estrogenų (remiantis estrono ir ekvilino matavimais) ir bazedoksifeno farmakokinetiką, skiriant vieną KE 0,45 mg / BZA 20 mg dozę, veikė minimaliai.

Estrogenų metabolizmas gali suintensyvėti kartu vartojant preparatų, kurie indukuoja fermentus, metabolizuojančius vaistus. Prie tokių preparatų priskiriami vaistai nuo traukulių (pvz., fenobarbitalis, fenitoinas, karbamazepinas) ir priešinfekciniai preparatai (pvz., rifampicinas,

rifabutinas, nevirapinas, efavirenzas). Ritonaviras ir nelfinaviras, nors žinomi kaip stipriai veikiantys inhibitoriai, vartojami su steroidiniais hormonais pasižymi priešingomis savybėmis. Žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), gali pagreitinti estrogenų metabolizmą. Kliniškai suintensyvėjęs estrogenų metabolizmas gali pasireikšti susilpnėjusiu vaisto poveikiu ir kraujavimu iš gimdos.

PHT su estrogenais poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Nustatyta, kad hormoniniai kontraceptikai, kurių sudėtyje yra estrogenų, reikšmingai sumažina lamotrigino koncentraciją plazmoje, nes sukelia lamotrigino gliukuronizaciją. Dėl to gali sumažėti traukulių kontrolė. Nors potenciali sąveika tarp pakaitinės hormonų terapijos ir lamotrigino nebuvo tirta, manoma, kad panaši sąveika gali būti, todėl moterims, vartojančioms abu vaistinius preparatus kartu, gali sumažėti traukulių kontrolė.

Bazedoksifenas

Bazedoksifeno metabolizmas gali suintensyvėti kartu vartojant preparatų, kurie indukuoja uridindifosfatgliukuronoziltransferazes (UGT). Prie tokių preparatų priskiriami rifampicinas, fenobarbitalis, karbamazepinas ir fenitoinas. Dėl šių procesų sisteminė bazedoksifeno koncentracija gali sumažėti. Sumažėjęs bazedoksifeno poveikis gali būti susijęs su padidėjusia endometriumo hiperplazijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Bazedoksifeno metabolizme citochromo P450 (CYP) fermentai dalyvauja mažai arba visiškai nedalyvauja. Bazedoksifenas neindukuoja ir neslopina pagrindinių CYP izofermentų aktyvumo ir jis neturėtų sąveikauti su kartu vartojamais vaistiniais preparatais per CYP medijuojamą metabolizmą.

Reikšmingos bazedoksifeno farmakokinetinės sąveikos su ibuprofenu, atorvastatinu, azitromicinu ar antacidiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksidų, nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

KE / BZA skirtas vartoti tik moterims po menopauzės ir jis kontraindikuotinas vaisingo amžiaus moterims (žr. 4.3 skyrių). Duomenų apie KE / BZA vartojimą nėštumo metu nėra. Jei pastojama vartojant KE / BZA, vaisto vartojimą būtina nedelsiant nutraukti.

Remiantis daugumos epidemiologinių tyrimų duomenimis, atsitiktinis estrogenų pavartojimas vaisiui nesukelia teratogeninio ar fetotoksinio poveikio.

Su triušiais atlikti tyrimai parodė toksinį bazedoksifeno poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymas

KE / BZA vartojimas nėštumo metu kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar bazedoksifeno patenka į motinos pieną. KE vartojančių žindyvių piene buvo nustatytos aptinkamos estrogenų koncentracijos. Nustatyta, kad žindyvėms vartojant estrogenus, suprastėja pieno kokybė ir sumažėja jo kiekis.

Vaisingumas

KE / BZA derinio tyrimų su gyvūnais, vertinančių poveikį reprodukcijai, neatlikta.

Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį bazedoksifeno poveikį vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KE / BZA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Klinikinių bazedoksifeno monoterapijos tyrimų metu nustatyta nepageidaujama reakcija – patologinis mieguistumas, todėl pacientės reikia informuoti apie galimą poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, būta pranešimų, kad vien tik bazedoksifenu gydomoms pacientėms atsirado regėjimo sutrikimo simptomų, pvz., regėjimo aštrumo sutrikimas arba miglotas matymas. Jeigu atsiranda tokių simptomų, pacientės turi vengti vairavimo arba mechanizmų, kuriuos valdant būtinas tikslus vizualinis suvokimas, valdymo iki tol, kol simptomai išnyksta arba gydytojas nurodo, kad tai daryti yra saugu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai klinikinių tyrimų metu pasitaikiusi šalutinė reakcija, kurią patyrė daugiau kaip 10 % pacienčių, buvo pilvo skausmas.

Retai gali pasitaikyti sunkių venų tromboembolinių komplikacijų (rečiau nei 1-ai iš 1 000 pacienčių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant KE / BZA (n = 3 168), atliekant placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus. Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos į labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis			
	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos
Infekcijos ir infestacijos		Lytinių organų kandidozė		
Kraujagyslių sutrikimai				Venų tromboembolinės komplikacijos (įskaitant plaučių emboliją, tinklainės venų trombozę, giliųjų venų trombozę ir tromboflebitą)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Vidurių užkietėjimas; viduriavimas; pykinimas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Cholecistitas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmai		

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis			
	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos
Tyrimai		Padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje		

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Krūties vėžio rizika

Vien tik estrogenų vartojimo keliamą krūties vėžio riziką rodo kelių tyrimų duomenys. Padidėjusi rizika tik estrogenais gydomoms pacientėms yra mažesnė nei pacientėms, vartojančioms estrogeno-progestageno derinius. Rizikos dydis priklauso nuo vartojimo trukmės (žr. 4.4 skyrių). Pateikiami remiantis didžiausio randomizuoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (WHI tyrimo) ir didžiausios apimties prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizės rezultatais pagrįsti absoliučios rizikos įverčiai.

JAV WHI tik estrogenų (ET) grupė – papildoma krūties vėžio rizika po 5 vartojimo metų

Amžiaus intervalas (metais)	Dažnis 1 000-iui moterų placebo grupėje per 5 metus	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomi atvejai 1 000-iui ET vartotojų per 5 metus (95 % PI)
Tik konjuguotasis arklių estrogenas			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (nuo –6 iki 0)*

**WHI tyrimas, kuriame tirtos moterys, kurioms pašalinta gimda, neparodė krūties vėžio rizikos padidėjimo*

Didžiausios apimties prospektyvinių epidemiologinių tyrimų metaanalizė.

Įvertintoji papildoma krūties vėžio rizika po 5 vartojimo metų moterims, kurių KMI – 27 (kg/m²)

Amžius pradedant PHT (metai)	Atvejų skaičius 1 000-iui pacienčių, kurioms netaikyta PHT, per 5 metus (50–54 metai)*	Rizikos santykis	Papildomi atvejai 1 000-iui PHT preparatų vartotojų po 5 metų
Tik estrogenas			
50	13,3	1,2	2,7

**Remiantis pradiniais atvejų skaičiais, apskaičiuotais 2015 m. Anglijoje, ištirus moteris, kurių KMI – 27 (kg/m²)*

Pastaba. Kadangi bendrieji sergamumo krūties vėžiu rodikliai įvairiose ES šalyse yra skirtingi, papildomų krūties vėžio atvejų skaičius taip pat proporcingai keisis.

Įvertintoji papildoma krūties vėžio rizika po 10 vartojimo metų moterims, kurių KMI – 27 (kg/m²)

Amžius pradedant PHT (metai)	Atvejų skaičius 1 000-iui pacienčių, kurioms netaikyta PHT, per 10 metų (50–59 metai)*	Rizikos santykis	Papildomi atvejai 1 000-iui PHT preparatų vartotojų po 10 metų
Tik estrogenas			
50	26,6	1,3	7,1

*Remiantis pradiniais atvejų skaičiais, apskaičiuotais 2015 m. Anglijoje, ištyrus moteris, kurių KMI – 27

Pastaba. Kadangi bendrieji sergamumo krūties vėžiu rodikliai įvairiose ES šalyse yra skirtingi, papildomų krūties vėžio atvejų skaičius taip pat proporcingai keisis.

Endometriumo vėžio rizika

Pomenopauzinio amžiaus moterims, kurioms nepašalinta gimda

Moterims, kurioms nepašalinta gimda ir kurioms netaikoma PHT, endometriumo vėžio rizika siekia maždaug 5 kiekvienam 1 000-iui.

Moterims, kurioms nepašalinta gimda, nerekomenduojama taikyti vien tik estrogenų PHT, nes tai didina endometriumo vėžio riziką (žr. 4.4 skyrių). Nustatyta, kad vartojant vien estrogenų, endometriumo vėžio rizika didėja priklausomai nuo gydymo trukmės ir estrogenų dozės. Atliekant epidemiologinius tyrimus, 1 000-iui 50–65 metų amžiaus moterų diagnozuota nuo 5 iki 55 papildomų atvejų.

Į KE / BZA sudėtį įeina bazedoksifenas, sumažinantis endometriumo hiperplazijos, kuri gali atsirasti vartojant vien estrogenus, riziką (žr. 4.4 skyrių). Dėl endometriumo hiperplazijos gali atsirasti endometriumo vėžys.

Kiaušidžių vėžys

PHT preparatų, kuriuose yra tik estrogeno, vartojimas siejamas su šiek tiek padidėjusia kiaušidžių vėžio diagnozės rizika (žr. 4.4 skyrių).

Atlikus 52 epidemiologinių tyrimų metaanalizę, moterims, šiuo metu vartojančioms PHT preparatų, nustatyta didesnė kiaušidžių vėžio rizika, palyginti su moterimis, kurios niekada nevartojo PHT preparatų (RK: 1,43, 95 proc. PI: 1,31–1,56). Tarp 50–54 metų moterų, PHT preparatų vartojusių 5 metus, tai sukėlė maždaug 1 papildomą atvejį/25000 vartotojų. Per 5 metus tarp 50–54 metų moterų, kurios nevartoja PHT preparatų, kiaušidžių vėžys bus diagnozuotas maždaug 2 moterims iš 2000.

Venų tromboembolijos rizika

Osteoporozės gydymo bazedoksifenu klinikiniame tyrime (vidutinis amžius = 66,5 metų) VTE dažnis 1 000-iui moterų tiriamojo vaistinio preparato vartojimo metų per 3 metų tyrimo laikotarpį bazedoksifeno (20 mg) grupėje buvo 2,86, o placebo grupėje – 1,76. Per 5 metų tyrimo laikotarpį 20 mg bazedoksifeno grupėje buvo 2,34, o placebo grupėje – 1,56. Praėjus 7 metams, VTE dažnis 1 000-iui moterų tiriamojo vaistinio preparato vartojimo metų 20 mg bazedoksifeno grupėje buvo 2,06, o placebo grupėje – 1,36.

Žinoma, kad estrogenai didina VTE riziką (žr. 4.4 skyrių). Pirmaisiais gydymo metais tikimybė atsirasti šioms ligoms yra didesnė. Didžiausio randomizuoto tyrimo duomenys apibendrinti toliau.

WHI tyrimo tik estrogenų grupė – papildoma VTE rizika per 5 vartojimo metus

Amžiaus intervalas (metais)	Dažnis 1 000-iui moterų placebo grupėje per 5 metus	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomi atvejai 1 000-iui ET vartotojų
Tik geriamasis estrogenas*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (nuo –3 iki 10)

* Moterų, kurioms pašalinta gimda, tyrimas

Išeminio insulto rizika

Gydymas tik estrogenais siejamas su iki 1,5 karto didesne santykinė išeminio insulto rizika. Ši santykinė rizika nepriklauso nuo amžiaus ar vartojimo trukmės, tačiau kadangi pradinė insulto rizika

labai priklauso nuo amžiaus, bendra estrogenais gydomų moterų insulto rizika su amžiumi didėja (žr. 4.4 skyrių). Papildoma išeminio insulto rizika per penkerius vartojimo metus buvo įvertinta didžiausiame randomizuotame tyrime (WHI), kuriame tirtos 50–59 metų amžiaus moterys, kurioms pašalinta gimda.

WHI jungtiniai tyrimai – papildoma išeminio insulto* rizika per 5 vartojimo metus

Amžiaus intervalas (metais)	Dažnis 1 000-iui moterų placebo grupėje per 5 metus	Rizikos santykis ir 95 % PI	Papildomi atvejai 1 000-iui PHT pacienčių per 5 metus
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Išeminis ir hemoraginis insultai nebuvo skiriami.

Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos vartojant vien tik KE ir (arba) basedoksifena

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos į labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) arba tokias, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujami reiškiniai, užfiksuoti vartojant vien tik KE

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis			
	Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos
Infekcijos ir infestacijos		Vaginitas		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Gerybinės meningiomos augimo suintensyvėjimas, fibrocistinė krūties liga	Kepenų hemangiomų padidėjimas
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas	Angioneurozinė edema; anafilaksinės / anafilaktoidinės reakcijos; dilgėlinė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Gliukozės netoleravimas	Porfirijos paūmėjimas; hipokalcemija (pacientams, sergantiems liga, galinčia skatinti sunkią hipokalcemiją)
Psichikos sutrikimai		Demencija; depresija; nuotaikos pokyčiai, seksualumo pokyčiai	Irzlumas	

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis			
	Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos
Nervų sistemos sutrikimai		Migrena; galvos skausmas; svaigulys; nervingumas	Epilepsijos paūmėjimas	Chorėjos paūmėjimas
Akių sutrikimai		Kontaktinių lęšių netoleravimas		
Širdies sutrikimai			Miokardo infarktas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Astmos paūmėjimas	
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas	Pankreatitas; išeminis kolitas; vėmimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Hirsutizmas; bėrimas; pruritas; chloazma		Daugiaformė eritema; mazginė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija; kojų mėšlungis			
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties skausmas; jautrumas, padidėjimas, išskyros; leukorėja	Gimdos kaklelio erozijos pakitimas ir sekrecija	Dubens skausmas	
Tyrimai	Svorio pokyčiai (padidėjimas arba sumažėjimas)			Kraujospūdžio padidėjimas

Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos vartojant vien tik bazedoksifeną

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis			
	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		
Nervų sistemos sutrikimai		Mieguistumas		
Akių sutrikimai			Tinklainės venų trombozė	Regėjimo aštrumo sumažėjimas, miglotas matymas, fotopsija, regėjimo lauko defektas, regos sutrikimas, akių sausmė, akies voko edema, blefarospazmas, akies skausmas ir akies patinimas

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis			
	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai				Palpitacija
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas		Giliųjų venų trombozė, paviršinis tromboflebitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija	
Virškinimo trakto sutrikimai		Burnos džiūvimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė, išbėrimas, niežulys		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai (įskaitant kojų mėšlungį)			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema			
Tyrimai		Padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas; padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas		

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialaus priešnuodžio nėra. Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientę, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, bei nedelsiant taikyti tinkamą simptominių gydymą.

Perdozavus estrogenų turinčių vaistinių preparatų, suaugusiesiems ir vaikams gali pasireikšti tokie simptomai: pykinimas, vėmimas, krūtų jautrumas, svaigulys, pilvo skausmas, mieguistumas / nuovargis; moterims gali prasidėti kraujavimas, kaip būna nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – šlapimo ir lytinę sistemą veikiantys vaistai ir lytiniai hormonai, estrogenai, deriniai su kitais vaistais; ATC kodas – G03CC07.

Veikimo mechanizmas

KE / BZA preparate KE suporuoti su selektyviu estrogenų receptorių moduliatoriumi (SERM) BZA, kuris apibrėžiamas kaip audiniams selektyvių estrogenų kompleksas (angl. *tissue selective oestrogen complex*, TSEC). KE veikliosios medžiagos daugiausia yra estrono sulfato esteriai, ekvilino sulfatai ir 17 α / β -estradiolis. Jie pakeičia gaminamo estrogeno sumažėjimą moterims po menopauzės ir palengvina menopauzės simptomus. Kadangi estrogenai skatina endometriumo vešėjimą, todėl vieni estrogenai didina endometriumo hiperplazijos ir vėžio riziką. Pridėjus bazedoksifeno, kuris gimdą veikia kaip estrogenų receptorių antagonistas, reikšmingai sumažėja estrogenų sukelta endometriumo hiperplazijos rizika moterims, kurioms nepašalinta gimda.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

KE / BZA buvo įvertintas tiriant 4 868 pomenopauzinio amžiaus moteris, dalyvavusias penkiuose 3 fazės tyrimuose. Tarp jų 1 585 moterys vartojo KE 0,45 mg / BZA 20 mg, o 1 241 gavo placebo. Buvo vertintas ilgalaikis, iki 2 metų trukmės KE / BZA poveikis. 3 322 moterys KE / BZA vartojo mažiausiai 1 metus, o 1 999 moterys – 2 metus.

Estrogenų stokos sukeltų simptomų lengvinimas ir kraujavimo pobūdis

Menopauzės sukeltų simptomų sumažėjo pirmosiomis tiriamojo vaistinio preparato vartojimo savaitėmis. Atliekant 12 savaičių tyrimą, vartojant KE 0,45 mg / BZA 20 mg, 4-ą ir 12-ą savaites pastebimai sumažėjo karščio pylimų skaičius ir stiprumas, palyginti su placebo.

Vieno tyrimo metu apie amenorėją 10–12 tiriamojo vaistinio preparato vartojimo mėnesiais pranešta 97 % moterų, vartojusių KE 0,45 mg / BZA 20 mg. Pirmaisiais 3 tiriamojo vaistinio preparato vartojimo mėnesiais apie nereguliarų kraujavimą ir (arba) tepimą pranešta 7 % moterų KE 0,45 mg / BZA 20 mg grupėje, o 10–12 tiriamojo vaistinio preparato vartojimo mėnesiais – 3 % moterų.

Kito tyrimo metu, apie amenorėją 10–12 tiriamojo vaistinio preparato vartojimo mėnesiais pranešta 96% moterų, vartojusių KE 0,45 mg / BZA 20 mg. Pirmaisiais 3 mėnesiais apie nereguliarų kraujavimą ir (arba) tepimą pranešta 8 % moterų KE 0,45 mg / BZA 20 mg grupėje, o 10–12 tiriamojo vaistinio preparato vartojimo mėnesiais – 4 % moterų.

Krūties tankis

Mamografu nustatyto krūties tankio pakitimai KE 0,45 mg / BZA 20 mg vienerius metus vartojančioms moterims buvo panašūs į placebo vartojančių moterų.

Krūties vėžio rizika

Atlikus naujų vartotojų stebėjimo tyrimą iš penkių didelių JAV draudimo išmokų duomenų bazių, kai vidutinė stebėjimo trukmė buvo 22 mėnesiai, krūties vėžio dažnis tarp KE / BZA vartotojų, remiantis 55 atvejais, buvo 27,21 iš 10 000 žmonių metams (95 % PI: 19,91; 34,51). Tarp estrogeno ir progestino derinio hormonų terapijos vartotojų dažnis, remiantis 231 atveju, buvo 36,33 iš 10 000 žmonių metams (95 % PI: 30,42; 42,24). Ilgalaikė KE / BZA įtaka krūties vėžio rizikai lieka nežinoma.

Insulto rizika

Atlikus naujų vartotojų stebėjimo tyrimą iš penkių didelių JAV draudimo išmokų duomenų bazių, kai vidutinė stebėjimo trukmė buvo 10–11 mėnesių, insulto dažnis tarp KE / BZA vartotojų, remiantis 15 atvejų, buvo 14,04 iš 10 000 žmonių metams (95 % PI: 1,03; 27,05). Tarp estrogeno ir progestino derinio hormonų terapijos vartotojų dažnis, remiantis 41 atveju, buvo 13,36 iš 10 000 žmonių metams (95 % PI: 7,11; 19,61). Ilgalaikė KE / BZA įtaka insulto rizikai lieka nežinoma.

Poveikis kaulų mineraliniam tankiui (KMT)

1 metų trukmės tyrimo metu skiriant KE 0,45 mg / BZA 20 mg, 12-ą mėnesį, palyginti su tyrimo pradžios duomenimis, užfiksuoti reikšmingi stuburo juosmeninės dalies KMT (+1,52 %) skirtumai, palyginti su placebo. Šis KMT pokytis buvo panašus į tą, kuris buvo užfiksuotas skiriant vien tik 20 mg bazedoksifeno (+1,35 %) ir mažesnis nei tas, kuris to paties tyrimo metu buvo užfiksuotas skiriant KE 0,45 mg / medroksiprogesterono 1,5 mg (+2,58).

Senyvi pacientai

Iš visų 3 fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių moterų, gavusių KE / BZA 20 mg, 2,4 % (n = 77) buvo ≥65 metų amžiaus. Bendro saugumo ar veiksmingumo skirtumo tarp >65 metų amžiaus moterų ir jaunesnių moterų nepastebėta, tačiau didesnio kai kurių vyresnių asmenų jautrumo atmeti negalima.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti KE / BZA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant moterų po menopauzės patiriamus estrogenų trūkumo sukeltus simptomus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

KE / BZA farmakokinetikos tyrimai atlikti su sveikomis pomenopauzinio amžiaus moterimis, kurioms menopauzė prasidėjo natūraliai arba kurioms buvo atlikta bilateralinė ovariectomija.

Vartojant kartotines dozes KE 0,45 mg / BZA 20 mg dozes nustatyti vidutiniai KE ir bazedoksifeno pastovūs farmakokinetikos parametrai (per pradinį įvertinimą pakoreguoti pagal bendrą estroną) apibendrinti toliau.

Vidutiniai ±SN pastovūs farmakokinetiniai parametrai (n = 24)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	AUC _{ss} (ng·h/ml)
Bazedoksifenas	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Pagal pradinį įvertinimą pakoreguotas bendras estronas	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

Absorbcija

Po vienkartinės KE / BZA dozės bazedoksifenas ir pagal pradinį vertinimą pakoreguotas bendras estronas absorbuojami $t_{\max}$ atitinkamai esant 2 valandoms ir 8,5 valandos. Vartojant vienkartinę KE 0,625 mg / BZA 20 mg dozę su labai riebiu maistu, bazedoksifeno $C_{\max}$ nepakito, o sritis po kreive (angl. AUC) padidėjo maždaug 25 %. Maistas KE ekspozicijos neveikia arba veikia nestipriai.

KE / BZA galima vartoti su maistu arba be jo.

Vartojant vien tik BZA, po vienkartinių 0,5–120 mg dozių ir kartotinių 1–80 mg dozių vartojimo koncentracijos kraujo plazmoje didėjimas yra tiesinis. Absoliutus BZA biologinis prieinamumas yra maždaug 6 %.

KE tirpsta vandenyje ir išsiskyrę iš vaistinio preparato gerai absorbuojami virškinimo trakte. Estrogenų proporcingumas pagal dozę vertintas dviejuose KE tyrimuose. AUC ir $C_{\max}$ didėjimas

didėjant dozei užfiksuotas KE dozių intervale nuo 0,3 mg iki 0,625 mg bendram (konjuguotam plus nekonjuguotam) ekvilinui, pagal pradinį įvertinimą pakoreguotam bendram estronui ir pagal pradinį įvertinimą pakoreguotam nekonjuguotam estronui.

Pasiskirstymas

KE ir bazedoksifeno pasiskirstymas pavartojus KE / BZA netirtas.

Suleidus 3 mg vien tik BZA dozę į veną, pasiskirstymo tūris yra $14,7 \pm 3,9$ l/kg. *In vitro* daug (98 %–99 %) BZA prisijungė prie kraujo plazmos baltymų, bet neprisijungė prie lytinius hormonus surišančio globulino (SHBG).

Egzogeninių estrogenų pasiskirstymas panašus į endogeninių estrogenų. Estrogenai organizme plačiai pasiskirsto, paprastai didesnės jų koncentracijos randamos organuose, kuriuos veikia lytiniai hormonai. Kraujyje estrogenai cirkuliuoja daugiausia surišti su SHBG ir albuminu.

Biotransformacija

KE ir BZA metabolizmas pavartojus KE / BZA netirtas.

Estrogenai kraujyje egzistuoja dinaminėje metabolinių interkonversijų pusiausvyroje. 17β -estradiolis paverčiamas estronu, o jie abu gali virsti estrioliu, kuris yra pagrindinis su šlapimu šalinamas metabolitas. Pomenopauzinio amžiaus moterims didelė cirkuliuojančių estrogenų dalis egzistuoja kaip sulfato konjugatai, ypač estrono sulfatas, kuris yra cirkuliuojanti talpykla aktyvesniems estrogenams susidaryti.

Bazedoksifeno metabolizmas pomenopauzinio amžiaus moterų organizme nustatinėtas išgėrus 20 mg radioaktyviu izotopu žymėto BZA. BZA moterų organizme metabolizuojama daug. Svarbiausias metabolizmo būdas yra gliukuroninimas. Citochromo P450 vykdomu metabolizmu metabolizuojama mažai arba visai nemetabolizuojama. Pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas yra bazedoksifeno-5-gliukuronidas. Šio gliukuronido koncentracija yra maždaug 10 kartų didesnė už nepakitusio BZA koncentraciją plazmoje.

Eliminacija

Po vienkartinės KE / BZA dozės pagal pradinį įvertinimą pakoreguoto bendro estrono (atspindinčio KE) pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 17 valandų. BZA pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30 valandų. Preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi iki antrosios savaitės.

KE sudedamosios dalys, 17β -estradiolis, estronas ir estriolis išsiskiria su šlapimu, kartu su gliukuronidu ir sulfato konjugatais.

Į veną sušvirkšto BZA klirensas yra $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg. Didžioji dalis radioaktyviuoju izotopu žymėto BZA pašalinama su išmatomis, mažiau kaip 1 % dozės pašalinama su šlapimu.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

KE / BZA farmakokinetika nevertinta vyresnėms kaip 75 metų moterims.

Vienkartinės 20 mg BZA dozės farmakokinetika buvo vertinama atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo 26 sveikos pomenopauzinio amžiaus moterys. Palyginti su 51–64 metų amžiaus moterimis ($n = 8$), 65–74 metų moterų ($n = 8$) organizme AUC padidėjo 1,5 karto, o 75 metų moterų ($n = 8$) organizme – 2,6 karto. Šį padidėjimą tikriausiai lėmė su amžiumi susiję kepenų veiklos pokyčiai.

Inkstų veiklos sutrikimas

KE / BZA farmakokinetika nevertinta pacientėms, kurioms yra inkstų veiklos sutrikimas.

Klinikinių duomenų (n = 5) apie bazedoksifeno monoterapijos farmakokinetiką pacienčių, kurioms yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <50 ml/min), yra mažai. Šioms tiriamosioms buvo skirta vienkartinė 20 mg BZA dozė. Nereikšmingas BZA kiekis (<1 %) išsiskyrė su šlapimu. Inkstų veiklos sutrikimas turėjo silpną arba neturėjo jokio poveikio bazedoksifeno farmakokinetikai.

Kepenų veiklos sutrikimas

KE / BZA farmakokinetika nevertinta moterims, kurioms yra kepenų veiklos sutrikimas.

Buvo palyginta vienkartinės 20 mg bazedoksifeno dozės farmakokinetika pacienčių, kurių kepenų funkcija sutrikusi [Child-Pugh A klasė (n = 6), B klasė (n = 6) ar C klasė (n = 6)], ir pacienčių, kurių kepenų veikla normali (n = 18), organizme. Palyginti su kontrolinės grupės tiriamosiomis, pacienčių, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme AUC padidėjo vidutiniškai 4,3 karto. Tolesnių vartojimo saugumo ir veiksmingumo pacientėms, sergančioms kepenų nepakankamumu, tyrimų neatlikta. Todėl šioje populiacijoje KE / BZA vartoti yra kontraindikuotina (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kūno masės indeksas (KMI)

Farmakokinetikos tyrimo metu (n = 24) nustatyta, kad KMI turi nedidelę įtaką sisteminei KE ir BZA ekspozicijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

KE / BZA kancerogeniškumo, mutageniškumo ir sukeliama vaisingumo sutrikimo tyrimų neatlikta. Toliau pateikti duomenys paremti bazedoksifeno tyrimų rezultatais.

6 mėnesių trukmės kancerogeniškumo tyrimai su transgeninėmis pelėmis parodė padažnėjusius gerybinių kiaušidžių grūdėtųjų ląstelių navikų atvejus pelių patelėms, kurioms buvo duodama 150 ar 500 mg/kg kūno svorio paros dozė. Šių grupių gyvūnų organizme bazedoksifeno sisteminė ekspozicija (AUC) buvo 35 ir 69 kartus didesnė nei pomenopauzinio amžiaus moterų, 14 dienų vartojusių 20 mg dozę per parą.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis parodė padažnėjusius gerybinių kiaušidžių grūdėtųjų ląstelių navikų atvejus žiurkių patelėms, kurių ėdale preparato koncentracija buvo 0,03 % ar 0,1 %. Šių grupių gyvūnų organizme bazedoksifeno sisteminė ekspozicija (AUC) buvo 2,6 ir 6,6 kartus didesnė nei pomenopauzinio amžiaus moterų, 14 dienų vartojusių 20 mg dozę per parą.

Gerybinius kiaušidžių grūdėtųjų ląstelių navikus pelių ir žiurkių patelėms, kurioms buvo duodama bazedoksifeno, lemia SERM klasės poveikis, susijęs su jo farmakologiniu poveikiu graužikams, kurie gydomi reprodukcinio amžiaus laikotarpiu, kai jų kiaušidės veikia ir reaguoja į stimuliuojamą hormonais.

Bazedoksifenas sukėlė žiurkių patinams būdingas nefropatijas (kortikomeduliarinę nefrokalcinozę ir pasunkino spontanineį lėtinę progresuojančią nefropatiją) bei susijusių adenomų ir karcinomų atsiradimą, kai ekspozicija buvo nuo 0,05 iki 4 kartų didesnė, o dozės santykis, atsižvelgiant į paviršiaus plotą (mg/m²), buvo maždaug nuo 0,6 iki 22 kartų didesnis nei skiriant klinikinę 20 mg dozę. Manoma, kad šie radiniai būdingi žiurkėms ir žmonėms greičiausiai neaktualūs. Atliekant 18 mėnesių trukmės veiksmingumo kaulams tyrimą su senyvomis *Cynomolgus* beždžionėmis, kurioms pašalintos kiaušidės, užfiksuota inkstų ląstelių karcinomų atvejų, kai ekspozicija buvo nuo 0,05 iki 16,3 kartų didesnė, o dozės santykis, atsižvelgiant į paviršiaus plotą (mg/m²), buvo maždaug nuo 0,2 iki 24 kartų didesnis nei skiriant klinikinę 20 mg dozę. Žinoma, kad šių navikų pasitaiko senyviams ne žmogbeždžionių rūšies primatams ir jie laikomi spontanine senyvų beždžionių liga, nereikšminga žmonėms.

Atliekant seriją tyrimų, įskaitant *in vitro* bakterijų grįžtamosios mutacijos tyrimą, *in vitro* žinduolių ląstelių tiesioginės mutacijos tyrimą L5178Y pelių limfomos ląstelių timidino kinazės (TK±) lokuse, *in vitro* chromosomų aberacijos tyrimą su kininio žiurkėnuko kiaušidžių (angl. *Chinese hamster ovary*,

CHO) ląstelėmis ir *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, genotoksinio ar mutageninio BZA poveikio nenustatyta.

KE / BZA toksinio poveikio reprodukcijai ir sukeliama vaisingumo sutrikimo tyrimų neatlikta. Toliau pateikti duomenys paremti BZA tyrimų rezultatais.

Su trušiais atlikti BZA tyrimai parodė, kad nuo tokių dozių, kurios vaikingai patelei darė toksinį poveikį, t. y. $\geq 0,5$ mg/kg kūno svorio per parą (1,5 karto viršijančių ekspoziciją žmogaus organizme), buvo persileidimo atvejų, padidėjo vaisiaus širdies (skilvelio pertvaros defektas) ir skeleto sistemos (uždelsta osifikacija, deformuoti ar iškrypę kaulai, ypač stuburo ir kaukolės) anomalijų dažnis. Vaikingoms žiurkėms, gavusioms toksinį poveikį joms darančias BZA dozes, t. y. ≥ 1 mg/kg kūno svorio per parą ($\geq 0,4$ karto viršijančias ekspoziciją žmogaus organizme), sumažėjo gyvų vaisių skaičius ir (arba) vaisiaus kūno svoris. Vaisiaus vystymosi anomalijų nenustatyta.

Prieš poruojantis su negydytais patiniais ir poravimosi metu, žiurkių patelėms buvo skiriamos 0,3–30 mg/kg kūno svorio paros dozės (0,15–14,6 karto viršijančios ekspoziciją žmogaus organizme pagal kūno paviršiaus plotą, mg/m² [20 mg/kg dozė žmonėms atitinka 12,3 mg/m²]). Visose basedoksifenu gydytose patelių grupėse nustatytas nepageidaujamas poveikis rujos ciklams ir vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Konjuguotų estrogenų tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Celiuliozės milteliai
Hipromeliozė 2208 (100 000 mPa•s) (E464)
Magnio stearatas
Kalcio fosfatas

Inertinio užpildo dangalas

Sacharozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Hipromeliozė 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hipromeliozė 2910 (15 mPa•s) (E464)
Makrogolis (400)

Basedoksifeno veiklusis dangalas

Sacharozė
Hipromeliozė 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sacharozės monopalmitatas
Askorbo rūgštis

Spalvotas dangalas

Hipromeliozė 2910 (6 mPa•s) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (400)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Skaidrus dangalas

Hidroksietilceliuliozė
Povidonas (E1201)
Polidekstrozė (E1200) (sudėtyje yra gliukozės ir sorbitolio)
Skystasis maltitolis
Poloksameras 188

Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Hipromeliozė 2910 (6 mPa•s)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai
Atidarius lizdinės plokštelės paketėlį, suvartoti per 60 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/Aclar/PVC lizdinės plokštelės pakuotės, kuriose yra 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės.
Kiekviena lizdinės plokštelės pakuotė hermetiškai uždaryta aliuminio folijos lizdinės plokštelės paketėlyje su deguonies sugėrikliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/960/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. gruodžio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. lapkričio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
konjuguoti estrogenai / bazedoksifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 0,45 mg konjuguotų estrogenų ir bazedoksifeno acetato, atitinkančio 20 mg bazedoksifeno

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė, sacharozė, polidekstrozė ir skystasis maltitolis. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tabletes nuryti nekramtant.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atidarę lizdinės plokštelės paketėlį, suvartokite per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/960/001 28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

DUAVIVE 0,45 / 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS PAKETĖLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
konjuguoti estrogenai / bazedoksifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 0,45 mg konjuguotų estrogenų ir bazedoksifeno acetato, atitinkančio 20 mg bazedoksifeno

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė, sacharozė, polidekstrozė ir skystasis maltitolis. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tabletes nuryti nekramtant.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atidarę lizdinės plokštelės paketėlį, suvartokite per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/14/960/001 28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
konjuguoti estrogenai / bazedoksifenas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės konjuguoti estrogenai / bazedoksifenas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DUAVIVE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DUAVIVE
3. Kaip vartoti DUAVIVE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DUAVIVE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra DUAVIVE ir kam jis vartojamas

DUAVIVE yra vaistas, kurio sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos – konjuguoti estrogenai ir bazedoksifenas. Konjuguoti estrogenai yra vaistas, priklausantis pakaitinei hormonų terapijai (PHT) naudojamų vaistų grupei. Bazedoksifenas yra vaistas, priklausantis nehormoninių vaistų, vadinamų selektyviais estrogenų receptorių modulatoriais (SERM), grupei.

DUAVIVE vartojamas pomenopauzinio amžiaus moterims, kurioms nepašalinta gimda ir kurioms per paskutinius 12 mėnesių nebuvo natūralių mėnesinių.

DUAVIVE vartojimas

Po menopauzės pasireiškiančių simptomų palengvinimas

Atėjus menopauzei, moters organizme pagaminamo estrogeno kiekis sumažėja. Dėl to gali atsirasti tokių simptomų, pvz., veido, kaklo ir krūtinės kaitimas („karščio pylimas“). DUAVIVE palengvina šiuos simptomus, kurie atsiranda po menopauzės. Šis vaistas Jums bus paskirtas tik tada, jei Jūsų patiriami simptomai trukdo Jūsų kasdieniam gyvenimui ir Jūsų gydytojas nusprendžia, kad kitų tipų PHT Jums netinka.

2. Kas žinotina prieš vartojant DUAVIVE

Sveikatos istorija ir reguliarūs patikrinimai

DUAVIVE vartojimas kelia tam tikrą riziką, į kurią reikia atsižvelgti, sprendžiant, ar pradėti jį vartoti arba ar tęsti jo vartojimą.

Nėra patirties DUAVIVE gydant moteris, kurioms yra ankstyvoji menopauzė (dėl kiaušidžių funkcijos sutrikimo ar operacijos).

Prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą, gydytojas pasiteiraus apie Jūsų ir Jūsų šeimos sveikatos istoriją.

Gydytojas gali nuspręsti ištirti fizinę būklę. Gydytojas gali apžiūrėti Jūsų krūtis ir (arba) atlikti vidinį tyrimą, jei reikia arba jei turite specifinių nusiskundimų. Pasakykite gydytojui apie visas sveikatos problemas arba ligas.

Pradėjusi vartoti šį vaistą, turėtumėte reguliariai lankytis pas gydytoją ir pasitikrinti (bent kartą per metus). Per šiuos patikrinimus aptarkite su gydytoju, kokią gaunate naudą ir kokia kyla rizika toliau vartojant DUAVIVE. Rekomenduojama:

- reguliariai ateiti pas gydytoją, kad peršviestų krūtis ir paimtų ištirti gimdos kaklelio tepinėlių;
- reguliariai tikrintis, ar nėra krūtyse pakitimų – odos nelygumų arba įdubimų, ar nepakitę speneliai, ar nesimato arba nesijaučia gumbų.

DUAVIVE vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija konjuguotiems estrogenams, basedoksifenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jūs sergate, sirgote arba įtariamas krūties vėžys.
- Jums yra, kada nors buvo arba įtariamas nuo estrogenų priklausomas vėžys, pvz., gimdos gleivinės (endometriumo) vėžys.
- Jums neseniai kraujavo iš makšties dėl neaiškių priežasčių.
- Jūsų gimdos gleivinė išvešėjusi (sergate endometriumo hiperplazija) ir dėl to nesigydėte.
- Jums yra arba buvo susidarę kraujo krešuliai venose (trombozė), pvz., kojų (giliųjų venų trombozė), plaučių (plaučių embolija) arba akių (tinklainės venų trombozė) venose.
- Turite kraujo krešėjimo sutrikimą (pvz., proteino C, proteino S arba antitrombino nepakankamumą).
- Sergate arba neseniai sirgote liga, kurią sukelia kraujo krešuliai arterijose, pvz., Jums buvo miokardo infarktas, insultas arba sergate krūtinės angina.
- Sergate arba sirgote kepenų liga ir Jūsų kepenų funkciniai rodikliai tebėra pakitę.
- Esate nėščia ar dar galite pastoti arba maitinate krūtimi.
- Sergate reta kraujo liga, vadinama porfirija, kuri yra paveldima.

Jei nesate tikra dėl pirmiau minėtų būklių, prieš pradėdama vartoti šį vaistą, **pasitarkite su gydytoju**. Jei bet kuri iš pirmiau minėtų būklių pirmą kartą pasireiškia vartojant šį vaistą, iškart nutraukite jo vartojimą ir nedelsdama pasitarkite su gydytoju.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdama vartoti šį vaistą, jei sergate arba praeityje sirgote bet kuria iš toliau nurodytų ligų, nes gydant DUAVIVE jos gali atsinaujinti arba pasunkėti. Taip atsitikus, turėtumėte dažniau apsilankyti pas gydytoją ir pasitikrinti.

- Turite skaidulinių navikų gimdoje.
- Sergate endometrioze (gimdos gleivinės išvešėjimas už gimdos ribų) ar anksčiau sirgote endometriumo hiperplazija (gimdos gleivinės išvešėjimas).
- Yra padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika (žr. „Kraujo krešuliai venose (trombozė)“).
- Yra padidėjusi rizika susirgti nuo estrogenų priklausomu vėžiu (pvz., Jūsų mama, sesuo ar senelė sirgo krūties vėžiu).
- Jums padidėjęs kraujospūdis.
- Sergate kepenų liga, pvz., Jums yra gerybinis kepenų auglys.
- Sergate diabetu.
- Sergate tulžies akmenlige.
- Jus kamuoja migrena arba stiprūs galvos skausmai.
- Sergate reta imuninės sistemos liga, galinčia pažeisti daugelį organų sistemų (sisteminė raudonąja vilklige, SRV).
- Jums būna traukulių (sergate epilepsija).

- Sergate astma.
- Sergate liga, paveikiančia ausies būgnelį ir klausą (ausies skleroze).
- Jums nustatyta didelė riebalų (trigliceridų) koncentracija kraujyje.
- Jūsų organizme kaupiasi skysčiai dėl širdies arba inkstų veiklos sutrikimų.

Pasireiškus bet kuriai iš toliau nurodytų būklių, nutraukite DUAVIVE vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jei pasireiškė kuri nors iš dalyje „DUAVIVE vartoti negalima“ išvardytų būklių;
- jei Jums pagelto oda ar akių baltymai (gelta). Tai gali būti kepenų ligos požymiai;
- jei stipriai padidėjo Jūsų kraujospūdis (simptomai gali būti galvos skausmas, nuovargis, svaigulys);
- jei Jums prasidėjo migreninio tipo galvos skausmai, kurie anksčiau nepasireikšdavo;
- jei pastojote;
- jei pastebėjote kraujo krešulio požymius, pvz., skausmingą kojos tinimą ir paraudimą, staigų krūtinės skausmą ar dusulį. Išsamiau žr. „Kraujo krešuliai venose (trombozė)“.

DUAVIVE ir vėžys

Gimdos gleivinės išvešėjimas (endometriumo hiperplazija) ir gimdos gleivinės vėžys (endometriumo vėžys)

Šio vaisto sudėtyje yra konjuguotų estrogenų ir bazedoksifeno. Šis vaistas vartojamas moterims, kurių gimda nepašalinta, gydyti.

Kai vartojate DUAVIVE, negalima estrogenų vartoti papildomai, nes tai gali padidinti endometriumo hiperplazijos riziką.

Jei jums netikėtai pradėjo kraujuoti iš gimdos, **kaip įmanoma greičiau turite kreiptis į gydytoją.**

Krūties vėžys

Iš įrodymų matyti, kad taikant pakaitinę hormonų terapiją (PHT) vienu estrogenu didėja krūties vėžio rizika. Toks rizikos padidėjimas priklauso nuo PHT trukmės. Padidėjusi rizika išryškėja per trejus PHT preparatų vartojimo metus. Nutraukus PHT, ši padidėjusi rizika ilgainiui sumažės, bet tokia rizika gali išlikti 10 metų ar ilgiau, jeigu PHT preparatus vartojote ilgiau nei 5 metus.

Krūties vėžio rizika vartojant DUAVIVE gali būti tokio pat dažnio kaip ir taikant PHT estrogeno bei progestino deriniu.

Reguliariai tikrinkitės krūtis. Kuo greičiau apsilankykite pas gydytoją, jei krūtyje pastebėjote kokių nors pakitimų, pvz.:

- odos nelygumų arba įdubimų;
- spenelio pakitimų;
- matote arba jaučiate gumbelių.

Kiaušidžių vėžys

Kiaušidžių vėžiu sergama retai, daug rečiau nei krūties vėžiu. PHT preparatų, kuriuose yra tik estrogeno, vartojimas yra susijęs su šiek tiek didesne kiaušidžių vėžio rizika.

Kiaušidžių vėžio rizika priklauso nuo moters amžiaus. Pavyzdžiui, per 5 metus tarp 50–54 metų moterų, kurios nevartoja PHT preparatų, kiaušidžių vėžys bus diagnozuotas maždaug 2 moterims iš 2000. Tarp 5 metus PHT preparatų vartojančių moterų kiaušidžių vėžys bus diagnozuotas maždaug 3 vartotojoms iš 2000 (t. y. maždaug 1 atveju daugiau). Iškilus nerimą keliantiems klausimams, pasitarkite su savo gydytoju.

Kokį poveikį DUAVIVE turi kiaušidžių vėžio rizikai, nežinoma.

DUAVIVE ir širdis bei kraujotaka

Kraujo krešuliai venose (trombozė)

DUAVIVE gali padidinti kraujo krešulių riziką.

Gydantis vien tik estrogenais arba vien tik bazedoksifenu, padidėja kraujo krešulių susidarymo venose rizika (dar vadinama giliųjų venų tromboze, GVT), ypač pirmaisiais šių vaistų vartojimo metais.

Kraujo krešuliai gali būti pavojingi ir jei jie nukeliauja į plaučius, gali sukelti krūtinės skausmą, dusulį, kolapsą ar net mirtį.

Kadangi rizika susidaryti kraujo krešuliui venose didėja didėjant amžiui bei esant bet kuriai iš toliau išvardytų būklių, nedelsdama pasakykite gydytojui:

- jeigu negalite ilgai vaikščioti dėl didelės apimties chirurginės operacijos, traumos ar ligos (taip pat žr. 3 skyrių, jei Jums reikalinga operacija);
- jeigu turite didelį antsvorį ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
- jeigu Jums yra bet koks kraujo krešėjimo sutrikimas, kurį reikia ilgą laiką gydyti nuo krešulių susidarymo apsaugančiais vaistais;
- jeigu Jūsų artimam giminei buvo susidaręs krešulys kojose, plaučiuose ar kitur;
- jeigu sergate sistetine raudonąja vilklige (SRV);
- jeigu sergate vėžiu.

Jei bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka, pasitarkite su gydytoju prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

Širdies liga (miokardo infarktas)

Nėra įrodymų, kad PHT apsaugo nuo miokardo infarkto. Randomizuoti kontroliuojami duomenys nerodo, kad tik estrogenais gydomoms moterims, kurioms atlikta histerektomija, kiltų didesnė koronarinės širdies ligos rizika.

Insultas

Vartojant PHT preparatus, maždaug 1,5 karto padidėja rizika susirgti insultu, palyginti su PHT nevartojančiomis moterimis. Kuo vyresnis amžius, tuo daugiau pasitaiko PHT sukulto insulto atvejų.

Per 5 metų laikotarpį insultas vidutiniškai ištinka 8 PHT preparatų nevartojančias 50–59 metų moteris iš 1 000. Iš 1 000 50–59 metų moterų, kurios vartoja PHT preparatus, per 5 metų laikotarpį insultą patiria vidutiniškai 11 moterų (t. y., 3 papildomi atvejai).

Insulto rizika vartojant DUAVIVE gali būti tokio pat dažnio kaip ir taikant PHT estrogeno bei progestino deriniu.

Kitos priežastys, taip pat didinančios insulto riziką, yra:

- amžius;
- padidėjęs kraujospūdis;
- rūkymas;
- per didelis alkoholio vartojimas;
- neregulius širdies plakimas.

Jei Jums planuojama atlikti operaciją

Jei Jums planuojama atlikti chirurginę operaciją, chirurgą informuokite, kad vartojate DUAVIVE. Likus maždaug 4–6 savaitėms prieš operaciją, gali prireikti nutraukti DUAVIVE vartojimą, kad sumažėtų kraujo krešulių susidarymo rizika (žr. skyrių „Kraujo krešuliai venose“). Pasiteiraukite gydytojo, kada vėl galėsite pradėti vartoti šį vaistą.

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

Kitos būklės

Jei Jums yra bet kuri iš toliau nurodytų būklių, Jūsų gydytojas turi Jus stebėti:

- inkstų problemos;
- jau prieš vaisto vartojimą nustatyta didelė riebalų (trigliceridų) koncentracija kraujyje;
- kepenų problemos;
- sergate astma;
- Jums būna traukulių (sergate epilepsija);
- migrena;
- sergate sisteminė raudonąja vilklige (SRV – reta imuninės sistemos liga, galinti pažeisti daugelį organų sistemų);
- Jums kaupiasi skysčiai.

Gydymas estrogenais nesukelia atminties praradimo. Kai kurie duomenys leidžia įtarti padidėjusią atminties praradimo riziką moterims, kurioms gydymas estrogenais pradėtas skirti vėliau kaip 65 metų amžiaus. Pasikonsultuokite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir DUAVIVE

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie kiti vaistai gali sąveikauti su DUAVIVE poveikiu. Tai gali sukelti nereguliarų kraujavimą. Tai taikoma šiems vaistams:

- vaistams nuo epilepsijos (pvz., fenobarbitaliui, fenitoinui ir karbamazepinui);
- vaistams nuo tuberkuliozės (pvz., rifampicinui, rifabutinui);
- vaistams nuo ŽIV infekcijos (pvz., nevirapinui, efavirenzui, ritonavirui ir nelfinavirui);
- Vaistažolių preparatams, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (lot. *Hypericum perforatum*).

DUAVIVE gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui:

- vaisto nuo epilepsijos (lamotrigino), tai gali padidinti traukulių dažnį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šis vaistas skirtas vartoti tik pomenopauzinio amžiaus moterims. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, nevartokite šio vaisto. Jeigu žindote kūdikį, nevartokite šio vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

DUAVIVE silpnai veikia gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Jei pavartojusi šio vaisto jaučiatės apsnūdusi, turėtumėte vengti vairavimo arba mechanizmų valdymo.

Yra užfiksuota, kad šio vaisto sudedamoji dalis bazedoksifenas sukelia regėjimo sutrikimų, pvz., pacientės mato lyg per miglą. Jeigu taip atsitiko, turite vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus iki tol, kol gydytojas pasakys, kad tai daryti yra saugu.

DUAVIVE sudėtyje yra laktozės, sacharozės, skystojo maltitolio, gliukozės ir sorbitolio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra 0,0088 mg sorbitolio.

3. Kaip vartoti DUAVIVE

Jūsų gydytojas stengsis paskirti mažiausią dozę, gydančią Jūsų simptomus, ir kaip įmanoma trumpiau. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad dozė per stipri arba nepakankamai stipri.

Šį vaistą visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė vieną kartą per dieną.

Prarykite tabletę nekramčiusi, užgerdama stikline vandens.

Tabletę galite išgerti bet kuriuo paros metu, su maistu arba be jo, tačiau rekomenduojama kiekvieną dieną tabletę išgerti tuo pačiu metu, nes taip bus lengviau prisiminti ją išgerti.

Šį vaistą turėtumėte vartoti tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Kad šis vaistas būtų veiksmingas, jį reikia gerti kas dieną taip, kaip nurodyta.

Ką daryti pavartojus per didelę DUAVIVE dozę?

Paskambinkite savo gydytojui arba vaistininkui.

Jei išgėrėte per daug tablečių, jus gali pykinti arba galite vemti. Jums gali pasireikšti krūtų jautrumas, svaigulys, pilvo skausmas, mieguistumas / nuovargis arba trumpą laiką gali kraujuoti iš makšties.

Pamiršus pavartoti DUAVIVE

Jei pamiršote išgerti tabletę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite. Tačiau jei jau beveik atėjo laikas gerti kitą tabletę, praleiskite pamirštąją ir išgerkite tik kitą tabletę, kurią turėtumėte išgerti. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti DUAVIVE

Jeigu nusprendėte nutraukti šio vaisto vartojimą, prieš baigdama paskirtą gydymo kursą, pirmiausia pasikalbėkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasireiškus bet kuriam iš toliau nurodytų sunkių šalutinių poveikių, nutraukite DUAVIVE vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Jei Jums pasidėję migreninio tipo galvos skausmai arba stiprūs galvos skausmai.

Reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Kraujo krešulio atsiradimo požymiai, pvz., skausmingas kojos tinimas ir paraudimas, staigus krūtinės skausmas ar dusulys.

- Kraujo krešulio akyje (tinklainės venoje) atsiradimo požymiai, pvz., regos sutrikimas vienoje pusėje, įskaitant regėjimo praradimą, akies skausmą ir tinimą, ypač jei jis staigus.
- Sunki alerginė reakcija – galimi simptomai: staigus švokštimas ir krūtinės skausmas arba užgulimas; akių vokų, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės tinimas, apsunkintas kvėpavimas, kolapsas.
- Akių vokų, nosies, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės tinimas, sunkus kvėpavimas, stiprus galvos svaigimas arba alpimas, odos išbėrimas (angioneurozinės edemos simptomai).
- Pankreatito simptomai: sunkus viršutinės pilvo dalies skausmas, kuris gali išplisti į nugarą, lydimas pilvo tinimo, karščiavimo, pykinimo ir vėmimo.
- Staigiai prasidėjęs pilvo skausmas ir ryškiai raudonas kraujas išmatose, su viduriavimu arba be jo, dėl staigaus žarnyną aprūpinančios arterijos užblokavimo (išeminis kolitas).
- Miokardo infarktas – įprastiniai simptomai: skausmas, įskaitant krūtinės skausmą, plintantį į žandikaulį, kaklą ir žastą. Be skausmo Jums gali trūkti oro, Jus gali pykinti, galite prakaituoti, jausti nuovargį ir nualpti.

Labai reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų

- Stiprus kraujospūdžio pakilimas (simptomai gali būti galvos skausmas, nuovargis, svaigulys).
- Daugiaformė eritema: galimi simptomai: odos bėrimas rožinėmis ir raudonomis dėmelėmis, ypač ant delnų ar padų, kur gali atsirasti pūslelių. Burnoje, aplink akis ar ant lytinių organų gali atsirasti opų.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Kitos su akimis susijusios reakcijos (matote kibirkštis arba šviesos blyksnius, susiaurėja regėjimo laukas ir tinsta akys arba vokai).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Pilvo skausmas

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Raumenų spazmai (įskaitant kojų mėšlungį)
- Vidurių užkietėjimas
- Viduriavimas
- Pykinimas
- Pienligė (makšties grybelinė infekcija)
- Trigliceridų (riebiųjų medžiagų kraujyje) kiekio padidėjimas

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Tulžies pūslės liga (pvz., tulžies pūslės akmenligė; tulžies pūslės uždegimas (cholecistitas))

Toliau išvardyti šalutiniai reiškiniai pastebėti, vartojant vien tik konjuguotus estrogenus ir (arba) vien tik bazedoksifeną (veikliąsias šio vaisto medžiagas), ir tokių reiškinų gali pasitaikyti vartojant šį vaistą.

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Karščio pylimas
- Raumenų spazmai
- Matomas veido, rankų, kojų, pėdų ar kulkšnių sutinimas (periferinė edema)

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Krūties skausmas, krūties jautrumas, sutinusios krūtys
- Išskyros iš spenelių

- Sąnarių skausmas
- Alopecija (plaukų slinkimas)
- Svorio pokyčiai (padidėjimas arba sumažėjimas)
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (nustatytas atliekant įprastus kepenų funkcijos tyrimus)
- Burnos džiūvimas
- Mieguistumas
- Dilgėlinė (urtikarija)
- Išbėrimas
- Niežulys

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Makšties uždegimas
- Išskyros iš makšties
- Gimdos kaklelio erozija, nustatyta fizinės apžiūros metu
- Kraujo krešulys kojų venose
- Kraujo krešulys plaučiuose
- Kraujo krešulys venoje, esančioje užpakalinėje akies dalyje (tinklainės venoje), dėl kurio gali būti prarastas regėjimas
- Pykinimas
- Galvos skausmas
- Migrena
- Svaigulys
- Nuotaikos pokyčiai
- Nervingumas
- Depresija
- Atminties netekimas (demencija)
- Lytinio potraukio pokyčiai (padidėjęs arba sumažėjęs seksualumas)
- Veido ar kitų kūno dalių odos spalvos pakitimai
- Plaukų augimo suintensyvėjimas
- Sunkumai nešiojant akių lęšius

Reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Dubens skausmas
- Krūties audinio pakitimai
- Vėmimas
- Dirglumas
- Poveikis cukraus (gliukozės) kiekio kraujyje kontrolei, įskaitant padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje
- Astmos paūmėjimas
- Epilepsijos (traukulių) paūmėjimas
- Gerybinės meningiomos (nevėžinio aplink galvos ir nugaros smegenis esančių membranų auglio) augimas

Labai reti: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų

- Skausmingi raudoni gumbeliai ant odos
- Chorėjos (esamo neurologinio sutrikimo, kuriam būdingi nevalingi spazminiai kūno judesiai) paūmėjimas
- Kepenų hemangiomų (gerybinio (ne vėžinio) kepenų auglio) padidėjimas
- Maža kalcio koncentracija kraujyje (hipokalcemija); paprastai nebūna simptomų, rodančių, kad kalcio koncentracija kraujyje yra maža, tačiau sunkios hipokalcemijos atveju galite jausti nuovargį, bendrai negaluoti, jaustis prislėgta ir patirti dehidrataciją. Šiuos reiškinius gali lydėti kaulų skausmas ir pilvo skausmas. Gali susidaryti inkstų akmenų, kurie sukelia stiprų skausmą vidurinėje nugaros srityje (inkstų diegliai).
- Porfirijos, retos kraujo ligos, kuri yra paveldima, paūmėjimas.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Palpitacija (širdies plakimo jautimas)
- Akių sausumas, akių skausmas, regos aštrumo sumažėjimas, regos sutrikimas, blefarospazmas (nenormalus, nevalingas mirksėjimas arba akių vokų spazmas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti DUAVIVE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Atidarę lizdinės plokštelės paketėlį, suvartokite per 60 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

DUAVIVE sudėtis

Veikliosios medžiagos yra konjuguoti estrogenai ir bazedoksifenas. Kiekvienoje tabletėje yra 0,45 mg konjuguotų estrogenų ir bazedoksifeno acetato, atitinkančio 20 mg bazedoksifeno.

Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, sacharozė, sacharozės monopalmitatas, polidekstrozė (E1200, sudėtyje yra gliukozės ir sorbitolio) ir skystasis maltitolis (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, celiuliozės milteliai, hidroksipropilceliuliozė, hidroksietilceliuliozė, magnio stearatas, askorbo rūgštis, hipromeliozė (E464), povidonas (E1201), poloksameras 188, kalcio fosfatas, titano dioksidas (E171), makrogolis (400), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172) ir propilenglikolis (E1520).

DUAVIVE išvaizda ir kiekis pakuotėje

DUAVIVE 0,45 mg / 20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletė yra rožinė, ovalios formos tabletė, kurios vienoje pusėje paženklinta „0.45/20“.

Modifikuoto atpalaidavimo tabletės tiekiamos PVC/Aclar/PVC lizdinės plokštelės pakuotėse, kuriose yra 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės. Kiekviena lizdinės plokštelės pakuotė hermetiškai uždaryta aliuminio folijos lizdinės plokštelės paketėlyje su deguonies sugėrikliu.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Slovenská Republika

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

Italia

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.