

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 0,45 mg skoniugowanych estrogenów i octan bazedoksyfenu w ilości odpowiadającej 20 mg bazedoksyfenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 96,9 mg sacharozy (w tym 0,7 mg w postaci monopalmitynianu sacharozy), 62,9 mg laktozy (w postaci jednowodnej), 0,2 mg płynnego maltitolu, 0,0176 mg glukozy i 0,0088 mg sorbitolu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu w kolorze różowym, owalna (o długości 12 mm), z nadrukiem „0.45/20” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DUAVIVE (CE/BZA) jest wskazany do leczenia objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą (u których od ostatniej miesiączki upłynęło co najmniej 12 miesięcy), u których nie jest właściwe stosowanie terapii zawierającej progestyny.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W przypadku rozpoczęcia i kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najniższą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

Zalecana dawka to 0,45 mg skoniugowanych estrogenów (ang. conjugated oestrogens, CE) i 20 mg bazedoksyfenu (ang. bazedoxifene, BZA) przyjmowanych w postaci jednej doustnej tabletki raz na dobę.

W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna przyjąć tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni. Następnie należy kontynuować terapię zgodnie z dotychczasowym schematem. Jeśli pacjentka zapomni o przyjęciu więcej niż jednej tabletki, powinna przyjąć tylko jedną tabletkę odpowiadającą ostatniej dawce. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie badano CE/BZA u kobiet w wieku powyżej 75 lat. Dostępne dane wskazują, że nie jest konieczne

dostosowanie dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2). Doświadczenia w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano parametrów farmakokinetycznych CE/BZA u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności CE/BZA u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym stosowanie produktu leczniczego w tej grupie pacjentek jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie CE/BZA u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne.

CE/BZA można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połknąć w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzony, podejrzewany lub przebyty w przeszłości rak piersi.
- Stwierdzone, przebyte lub podejrzewane estrogenozależne nowotwory złośliwe (np. rak błony śluzowej macicy).
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.
- Nieleczony rozrost błony śluzowej macicy.
- Występująca obecnie lub w przeszłości żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica żył siatkówki).
- Stwierdzony stan nadkrzepliwości (trombofilia) (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Występująca obecnie lub w przeszłości choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. zawał mięśnia sercowego, udar mózgu).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, o ile wyniki badań czynnościowych wątroby nie powróciły do normy.
- CE/BZA nie może być przyjmowany przez kobiety mogące zajść w ciążę ani kobiety karmiące piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie CE/BZA w celu złagodzenia objawów pomenopauzalnych należy rozpoczynać tylko wtedy, gdy objawy te wpływają niekorzystnie na jakość życia. U wszystkich pacjentek należy co najmniej raz do roku przeprowadzić dokładną ocenę zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem produktu leczniczego i kontynuować leczenie tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Kobiety przyjmujące CE/BZA nie powinny stosować progestynów, dodatkowych preparatów estrogenowych ani selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (ang. selective oestrogen receptor modulators, SERMs).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu DUAVIVE (CE/BZA) w leczeniu przedwczesnej menopauzy.

Badanie lekarskie/obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wdrożeniem leczenia CE/BZA należy przeprowadzić pełny wywiad medyczny pacjentki i jej rodziny. Przeprowadzając badanie przedmiotowe (w tym narządów miednicy i piersi), należy brać pod uwagę dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie okresowych badań kontrolnych, których częstotliwość i charakter powinny być dostosowane indywidualnie. Należy poinformować pacjentki o tym, jakie zmiany w obrębie piersi powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz poniżej punkt „Rak piersi”). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie badania obrazowe, np. mammografię, należy przeprowadzić zgodnie z aktualnie przyjętą praktyką, wprowadzając odpowiednie modyfikacje w zależności od potrzeb klinicznych danej osoby.

Stany wymagające nadzoru

Jeśli którykolwiek z wymienionych stanów występuje obecnie lub występował w przeszłości i (lub) uległ zaostrzeniu w trakcie ciąży lub poprzedniego leczenia hormonalnego, pacjentkę należy poddać starannej obserwacji. Należy uwzględnić fakt, że mogą one nawracać lub nasilać się w trakcie stosowania CE/BZA. Dotyczy to zwłaszcza następujących stanów:

- mięśniaki (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej);
- czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez takich zmian;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- rozrost błony śluzowej macicy w wywiadzie (patrz poniżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do jego stosowania (np. żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, udaru mózgu i ciąży) oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczką lub pogorszenie czynności wątroby;
- istotne podwyższenie ciśnienia tętniczego;
- wystąpienie bólu głowy typu migrenowego u osoby, która dotychczas nie miała takich dolegliwości.

Rozrost błony śluzowej macicy i rak błony śluzowej macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej macicy i raka błony śluzowej macicy zwiększa się w przypadku stosowania estrogenów w monoterapii przez długi czas. W zależności od czasu leczenia i dawki estrogenów ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej macicy u pacjentek stosujących same estrogeny wzrasta 2- do 12-krotnie w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów. Zwiększone ryzyko może utrzymywać się przez co najmniej 10 lat od zakończenia leczenia. Kobiety przyjmujące CE/BZA nie powinny stosować dodatkowo preparatów estrogenowych, ponieważ może to spowodować zwiększenie ryzyka rozrostu błony śluzowej macicy i raka błony śluzowej macicy.

Dodatek bazedoksyfenu w CE/BZA zmniejsza ryzyko rozrostu błony śluzowej macicy, który może poprzedzać rozwój raka błony śluzowej macicy.

Podczas leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia w trakcie cyklu. Jeśli krwawienia i plamienia wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia lub utrzymują się mimo odstawienia produktu, należy przeprowadzić badania w celu wykrycia ich przyczyny. Badania te mogą obejmować wykonanie biopsji błony śluzowej macicy w celu wykluczenia raka błony śluzowej macicy.

Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają, że u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów ryzyko wystąpienia raka piersi może być zwiększone w zależności od czasu trwania HTZ.

W badaniu Women's Health Initiative (WHI) nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet poddanych histerektomii stosujących estrogeny w monoterapii.

W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi u pacjentek stosujących same estrogeny. Ten przyrost ryzyka był mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

W badaniu obserwacyjnym, w którym średnio obserwacja trwała 22 miesiące, wykazano, że ryzyko raka piersi wśród kobiet stosujących CE/BZA może być podobne, jak wśród kobiet stosujących skojarzoną terapię hormonalną estrogenowo-progestagenową. Długotrwały wpływ CE/BZA na ryzyko raka piersi pozostaje nieznany (patrz punkt 5.1).

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków, u kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Wpływ produktu CE/BZA na ryzyko wystąpienia raka jajnika jest nieznany.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism, VTE)

W badaniach klinicznych CE/BZA prowadzonych przez okres do 2 lat u kobiet po menopauzie opisywano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia incydentu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub podejrzenia takiego incydentu należy natychmiast przerwać leczenie CE/BZA.

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (w tym bazedoksyfen) oraz estrogeny zwiększają ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej niezależnie od siebie (patrz punkt 4.8).

Terapia hormonalna wiąże się z 1,3–3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek ze stwierdzonymi stanami nadkrzepliwości ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest podwyższone, a stosowanie terapii hormonalnej może dodatkowo zwiększać to ryzyko. CE/BZA jest przeciwwskazany u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Do ogólnie uznanych czynników ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, poważne zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) oraz choroba nowotworowa. Nie ma zgodności co do możliwej roli żyłaków w powstawaniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentek poddanych zabiegom chirurgicznym, należy rozważyć stosowanie środków profilaktycznych w celu zapobieżenia żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w okresie pooperacyjnym. W przypadku gdy po zabiegu operacyjnym planowane jest długie unieruchomienie, zaleca się, aby na okres od 4 do 6 tygodni przed zabiegiem odstawić CE/BZA. Leczenia nie należy wznowiać do czasu odzyskania przez kobietę pełnej aktywności ruchowej. Ponadto należy poinstruować kobiety przyjmujące CE/BZA, że w czasie podróży związanych z długotrwałym unieruchomieniem powinny poruszać się co pewien czas.

U kobiet, które nigdy nie przebyły żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ale u ich krewnego pierwszego stopnia wystąpiła zakrzepica w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe po szczegółowym wyjaśnieniu jego ograniczeń (tylko część zaburzeń o charakterze trombofilii zostaje wykrytych w badaniach przesiewowych). Terapia hormonalna jest przeciwwskazana, jeśli stwierdzone zostaną dziedziczne zaburzenia o charakterze trombofilii w połączeniu z zakrzepicą u członków rodziny lub w przypadku gdy defekt jest „ciężki” (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C bądź kombinacja tych defektów).

U kobiet długotrwałe stosujących leczenie przeciwzakrzepowe, należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem terapii hormonalnej.

W przypadku wystąpienia lub podejrzenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po rozpoczęciu terapii należy natychmiast przerwać leczenie CE/BZA. Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie zauważenia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa (ang. Coronary artery disease, CAD)

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną nie wykazano ochronnego wpływu przed wystąpieniem zawału mięśnia sercowego u kobiet z chorobą wieńcową lub bez, które leczono estrogenami w monoterapii. W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej u kobiet poddanych histerektomii stosujących estrogeny w monoterapii.

Udar niedokrwienny mózgu

Terapia samymi estrogenami wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem ani czasem od menopauzy. Jednak z uwagi na to, że wyjściowe ryzyko udaru mózgu jest w dużym stopniu zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących terapię hormonalną będzie wzrastało z wiekiem (patrz punkt 4.8).

W badaniu obserwacyjnym, w którym średnio obserwacja trwała 10–11 miesięcy wykazano, że ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu wśród pacjentek stosujących CE/BZA może być podobne, jak wśród pacjentek stosujących skojarzoną terapię hormonalną estrogenowo-progestagenową. Długotrwały wpływ CE/BZA na ryzyko udaru mózgu pozostaje nieznany (patrz punkt 5.1).

W przypadku wystąpienia lub podejrzenia udaru mózgu należy natychmiast przerwać leczenie CE/BZA (patrz punkt 4.3).

Inne stany

- Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie, dlatego pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek powinny być pod ścisłą obserwacją w trakcie leczenia CE/BZA.
- Pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek powinny być dokładnie obserwowane, ponieważ można oczekiwać, że dojdzie do zwiększenia stężenia we krwi estrogenów, które wchodzi w skład CE/BZA. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentek (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- Kobiety z wcześniej występującą hipertrójglicydemią powinny być poddane ścisłej obserwacji w trakcie leczenia estrogenami, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki dużego wzrostu stężenia trójglicerydów w osoczu prowadzącego do zapalenia trzustki podczas terapii estrogenowej u kobiet z tym zaburzeniem. Nie prowadzono badań nad CE/BZA u kobiet z wyjściowym stężeniem trójglicerydów >300 mg/dl (>3,4 mmol/l).
W badaniach klinicznych trwających do 2 lat stosowanie CE/BZA wiązało się ze zwiększeniem stężenia trójglicerydów w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych o około 16% w 12. Miesiącu i o 20% w 24. Miesiącu obserwacji. W związku z tym należy rozważyć coroczne monitorowanie stężenia trójglicerydów w surowicy.
- Nie prowadzono badań nad CE/BZA u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2) lub żółtaczką cholestatyczną w wywiadzie. U kobiet z zaburzeniami czynności wątroby estrogeny mogą być gorzej metabolizowane. U pacjentek, u których w przeszłości wystąpiła żółtaczka cholestatyczna, w trakcie wcześniejszego stosowania estrogenów lub w czasie ciąży, należy zachować ostrożność, a w przypadku nawrotu żółtaczki przerwać stosowanie CE/BZA.
- U kobiet po menopauzie otrzymujących estrogeny odnotowano 2-4-krotne zwiększenie ryzyka choroby pęcherzyka żółciowego wymagającej interwencji chirurgicznej (patrz punkt 4.8). Pacjentki leczone CE/BZA należy ściśle obserwować czy nie rozwijają się u nich objawy choroby pęcherzyka żółciowego.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (ang. thyroid binding globulin, TBG), co prowadzi do podwyższenia całkowitego stężenia hormonów tarczycy we krwi ocenianego na podstawie stężenia jodu związanego z białkiem (ang. protein-bound iodine, PBI), T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Wychwyt T3 przez żywice jest zmniejszony, co odzwierciedla podwyższone stężenie TBG. Stężenia wolnej T4 oraz wolnej T3 pozostają niezmienione. Mogą występować podwyższone stężenia innych białek wiążących w surowicy, tj. globuliny wiążącej kortykoidy (ang. corticoid binding globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex-hormone-binding globulin, SHBG), co z kolei prowadzi do podwyższenia stężenia we krwi odpowiednio kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia hormonów wolnych lub aktywnych biologicznie pozostają niezmienione. Mogą występować podwyższone stężenia innych białek osocza (substratu angiotensynogenu/reniny, alfa-1 antytrypsyny, ceruloplazminy).

Terapia estrogenowa nie powoduje poprawy funkcji poznawczych. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczęły stosowanie samych estrogenów po 65 roku życia.

Wpływ CE/BZA na ryzyko wystąpienia otępienia jest nieznany.

Zawartość substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę, sacharozę, glukozę (w polidekstrozie i płynnym maltitolu) oraz sorbitol (w polidekstrozie).

Laktoza, sacharoza i glukoza

Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy, nietolerancją

fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinny stosować tego produktu.

Sorbitol

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol oraz pokarmu zawierającego sorbitol.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniżej przedstawiono wyniki z badania klinicznego interakcji z innymi lekami przeprowadzonego z zastosowaniem CE/BZA, jak również z innych badań dotyczących interakcji skoniugowanych estrogenów lub bazedoksyfenu w monoterapii.

Skoniugowane estrogeny

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wykazały, że estrogeny są częściowo metabolizowane przez enzymy cytochromu P450, w tym CYP3A4. Jednak w badaniu klinicznym interakcji z innymi lekami wielokrotne podawanie 200 mg itrakonazolu, tj. silnego inhibitora CYP3A4, miało minimalny wpływ na farmakokinetykę skoniugowanych estrogenów (mierzony z zastosowaniem estronu i ekwiliny) i bazedoksyfenu po podaniu pojedynczej dawki CE 0,45 mg / BZA 20 mg.

Jednoczesne stosowanie substancji pobudzających działanie enzymów metabolizujących leki, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki stosowane przeciw zakażeniom (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) może powodować nasilenie metabolizmu estrogenów. Rytonawir i nelfinawir są znane jako silne inhibitory enzymów metabolizujących leki, jednak w przypadku jednoczesnego stosowania z hormonami steroidowymi wykazują przeciwne, pobudzające właściwości. Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów. Efektem klinicznym zwiększonego metabolizmu estrogenów może być ich słabsze działanie i zmiana charakteru krwawień z macicy.

Wpływ estrogenowej HTZ na inne produkty lecznicze

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, stosowane jednocześnie z niniejszym produktem leczniczym, w znacznym stopniu zmniejszają stężenie lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to przyczynić się do zmniejszenia kontroli napadów. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji między hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, oczekuje się, że istnieje podobna interakcja, co może prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Bazedoksyfen

Jednoczesne stosowanie substancji pobudzających transferazę urydyno-difosforano-glukuronozylową (ang. uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT), takich jak ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina i fenytoina, może nasilać metabolizm bazedoksyfenu i prowadzić do zmniejszenia jego stężenia ogólnoustrojowego. Zmniejszenie ekspozycji na bazedoksyfen może być związane ze zwiększeniem ryzyka rozrostu błony śluzowej macicy (patrz punkt 4.4).

Bazedoksyfen nie podlega lub podlega w niewielkim stopniu metabolizmowi z udziałem cytochromu P450 (CYP). Bazedoksyfen nie pobudza ani nie hamuje aktywności głównych izoenzymów CYP, dlatego interakcje bazedoksyfenu z jednocześnie przyjmowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP są mało prawdopodobne.

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między bazedoksyfenem a następującymi produktami leczniczymi: ibuprofenem, atorwastatyną, azytromycyną, produktami zobojętniającymi kwas żołądkowy zawierającymi wodorotlenek glinu lub magnezu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

CE/BZA jest przeznaczony do stosowania tylko u kobiet po menopauzie i jest przeciwwskazany u kobiet będących w ciąży lub mogących zajść w ciążę (patrz punkty 4.3). Brak danych dotyczących stosowania CE/BZA u kobiet w ciąży. Jeśli w czasie leczenia CE/BZA okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt.

Wyniki większości przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowej ekspozycji płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne ani fetotoksyczne.

Badania na królikach nie wykazały toksycznego wpływu bazedoksyfenu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

CE/BZA jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy bazedoksyfen przenika do mleka ludzkiego. W mleku matek stosujących skoniugowane estrogeny stwierdzono wykrywalne ilości estrogenów. Wykazano, że podawanie estrogenów matkom karmiącym piersią powoduje zmniejszenie ilości mleka i pogorszenie jego jakości.

Płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu leczenia skojarzonego CE/BZA na reprodukcję.

Badania na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu bazedoksyfenu na płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

CE/BZA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W badaniach klinicznych bazedoksyfenu stosowanego w monoterapii zgłaszano występowanie działania niepożądanego w postaci senności, dlatego należy poinformować pacjentki o możliwym wpływie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu u pacjentek otrzymujących bazedoksyfen w monoterapii zgłaszano objawy ze strony narządu wzroku, takie jak pogorszenie ostrości wzroku lub niewyraźne widzenie. W przypadku wystąpienia takich objawów pacjentki powinny unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli wymaga to dobrej percepcji wzrokowej, do czasu ustąpienia objawów bądź uzyskania od lekarza potwierdzenia, że jest to bezpieczne.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest ból brzucha, występujący u ponad 10% pacjentek uczestniczących w badaniach klinicznych.

Rzadko mogą wystąpić ciężkie incydenty żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentek).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo u kobiet leczonych CE/BZA (n = 3168). Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza sromu i pochwy		
Zaburzenia naczyniowe				incydenty zakrzepowo-zatorowe (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żyły siatkówki, zakrzepica żył głębokich i zakrzepowe zapalenie żył)
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	zaparcie, biegunka, nudności		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi		

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko raka piersi

Ryzyko wystąpienia raka piersi związane ze stosowaniem estrogenów w monoterapii określono na podstawie danych z kilku badań klinicznych. Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen. Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania leczenia (patrz punkt 4.4). Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań epidemiologicznych przedstawiono poniżej.

Grupa przyjmująca same estrogeny (ET) w badaniu WHI prowadzonym w Stanach Zjednoczonych – dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia.

Zakres wieku (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet w grupie przyjmującej placebo w ciągu 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących ET w ciągu 5 lat (95% CI)
Tylko estrogen CE			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

*Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, u których nie wykazano zwiększenia ryzyka raka piersi

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50–54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
Tylko estrogen			
50	13,3	1,2	2,7

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27.

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Oszacowane dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
Tylko estrogen			
50	26,6	1,3	7,1

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27.

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Ryzyko raka błony śluzowej macicy

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej macicy zwiększa się o około 5 przypadków na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ powoduje to zwiększenie ryzyka raka błony śluzowej macicy (patrz punkt 4.4). W badaniach epidemiologicznych wykazano, że w zależności od czasu stosowania samych estrogenów i ich dawki ryzyko raka błony śluzowej macicy zwiększa się o 5 do 55 dodatkowych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku 50–65 lat.

CE/BZA zawiera bazedoksyfen, co powoduje zmniejszenie ryzyka rozrostu błony śluzowej macicy, który może wystąpić w przypadku stosowania samych estrogenów (patrz punkt 4.4). Rozrost błony śluzowej macicy może poprzedzać rozwój raka błony śluzowej macicy.

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować około 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W badaniu dotyczącym zastosowania bazedoksyfenu w leczeniu osteoporozy (średnia -wieku = 66,5 roku) częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na 1000 kobieto-lat w ciągu 3-letniego okresu obserwacji wynosiła 2,86 w grupie bazedoksyfenu (20 mg) i 1,76 w grupie placebo, a w ciągu 5-letniego okresu obserwacji – 2,34 w grupie bazedoksyfenu 20 mg i 1,56 w grupie placebo. Po 7 latach częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na 1000 kobieto-lat wynosiła 2,06 w grupie bazedoksyfenu 20 mg i 1,36 w grupie placebo.

Estrogeny zwiększają ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.4). Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku leczenia. Poniżej przedstawiono dane z największego badania randomizowanego:

Grupa przyjmująca same estrogeny w badaniu WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu 5 lat leczenia.

Zakres wieku (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet w grupie przyjmującej placebo w ciągu 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących ET
Tylko estrogen doustnie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

*Badanie obejmujące kobiety po usunięciu macicy

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie samych estrogenów wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. To ryzyko względne nie zależy od wieku ani czasu trwania terapii, ale z uwagi na to, że wyjściowe ryzyko udaru mózgu jest w dużym stopniu zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących terapię estrogenową będzie wzrastało z wiekiem (patrz punkt 4.4). Dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w ciągu 5 lat stosowania terapii oceniono w największym randomizowanym badaniu u kobiet po usunięciu macicy (WHI) w wieku 50–59 lat.

Badanie WHI, wszystkie grupy – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu* w ciągu 5 lat leczenia.

Zakres wieku (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet w grupie przyjmującej placebo w ciągu 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym a krwotocznym.

Działania niepożądane zgłaszane podczas monoterapii skoniugowanymi estrogenami i (lub) bazedoksyfenem

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo

rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane obserwowane podczas monoterapii skoniugowanymi estrogenami.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			przyspieszenie wzrostu opaniaka łagodnego; mastopatia włóknisto-torbielowata	powiększenie naczynek krwionośnych wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość	obrzęk naczynioruchowy; reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne; pokrzywka	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			nietolerancja glukozy	zaostrenie porfirii; hipokalcemia (u pacjentek z chorobą predysponującą do ciężkiej hipokalcemii)
Zaburzenia psychiczne		otępienie; depresja; zmiany nastroju; zaburzenia libido	drażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego		migrena; ból głowy; zawroty głowy; nerwowość	zaostrenie padaczki	zaostrenie płasawicy
Zaburzenia oka		nietolerancja soczewek kontaktowych		
Zaburzenia serca			zawał mięśnia sercowego	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			zaostrenie astmy	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności	zapalenie trzustki; niedokrwienne zapalenie jelita grubego; wymioty	

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	nadmierne owłosienie; wysypka; świąd; ostuda		rumień wielopostaciowy; rumień guzowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów; kurcze nóg			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból, tkliwość, powiększenie piersi, wydzielina z piersi; upławy	zmiana w nadżerce szyjki macicy, zmiana wydzielania śluzu	ból w obrębie miednicy	
Badania diagnostyczne	Zmiany masy ciała (zwiększenie lub zmniejszenie)			wzrost ciśnienia tętniczego

Działania niepożądane obserwowane podczas monoterapii bazedoksyfenem

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość		
Zaburzenia układu nerwowego		senność		
Zaburzenia oka			zakrzepica żył siatkówki	zmniejszenie ostrości widzenia, niewyraźne widzenie, błyski w oczach, zaburzenia pola widzenia, upośledzenie wzroku, suchość oka, obrzęk powiek, kurcz powiek, ból oka i obrzęk oka
Zaburzenia serca				kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca		zakrzepica żył głębokich; zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			zatorowość płucna	
Zaburzenia żołądka i jelit		suchość w ustach		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka, wysypka, świąd		

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni (w tym kurcze nóg)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy			
Badania diagnostyczne		zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi; zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej; zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma konkretnego antidotum. W przypadku przedawkowania zaleca się obserwację czy u pacjentki nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych i niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

Podmiotowymi objawami przedawkowania produktów leczniczych zawierających estrogeny u dorosłych i dzieci mogą być m.in.: nudności, wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, ból brzucha, senność/zmęczenie; u kobiet może wystąpić krwawienie z odstawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe; estrogeny; preparaty złożone zawierające estrogeny i inne leki, kod ATC: G03CC07

Mechanizm działania

CE/BZA łączy właściwości CE z selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM), BZA, co jest określane jako swoisty tkankowo kompleks estrogenowy (ang. tissue selective oestrogen complex, TSEC). Czynnymi składnikami skoniugowanych estrogenów są głównie siarczanowe estry estronu, siarczany ekwiliny i 17 α / β -estradiol. Zastępują one estrogeny, których produkcja ustaje u kobiet po menopauzie, i powodują złagodzenie objawów menopauzy. W związku z tym, że estrogeny pobudzają wzrost endometrium, estrogeny stosowane bez związków o antagonistycznym

działaniu zwiększają ryzyko rozrostu błony śluzowej macicy i raka macicy. Dodanie bazedoksyfenu, działającego jako antagonist receptorów estrogenowych w macicy, w znacznym stopniu zmniejsza związane z estrogenami ryzyko rozrostu błony śluzowej macicy u kobiet niepoddanych histerektomii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania CE/BZA oceniano u 4868 pacjentek po menopauzie, które uczestniczyły w 5 badaniach III fazy. Spośród nich u 1585 kobiet stosowano CE w dawce 0,45 mg / BZA w dawce 20 mg, a 1241 kobiet otrzymywało placebo. Oceniano długotrwałą ekspozycję na CE/BZA przez okres do 2 lat; u 3322 kobiet okres ekspozycji na CE/BZA wynosił co najmniej 1 rok, a u 1999 kobiet – 2 lata.

Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów i charakter krwawień

W ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia uzyskano złagodzenie objawów menopauzy. W 12-tygodniowym badaniu, w którym podawano CE/BZA w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 20 mg na dobę, wykazano znaczące zmniejszenie liczby i ciężkości epizodów uderzeń gorąca w grupie leczonej w porównaniu do placebo w tygodniu 4. Oraz 12.

W 12-tygodniowym badaniu zgłoszono brak miesiączki u 97% kobiet leczonych CE/BZA w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 20 mg w okresie od 10. Do 12. Miesiąca. W ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia nieregularne krwawienie i (lub) plamienie zgłaszano w grupie przyjmujących CE/BZA w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 20 mg u 7% kobiet, a w okresie od 10. Do 12. Miesiąca leczenia odpowiednio u 3%.

W innym badaniu brak miesiączki zgłoszono u 96% kobiet leczonych CE/BZA w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 20 mg w okresie od 10. Do 12. Miesiąca. W ciągu pierwszych 3 miesięcy nieregularne krwawienie i (lub) plamienie zgłaszano u 8% kobiet przyjmujących CE/BZA w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 20 mg, a w okresie od 10. Do 12. Miesiąca leczenia u 4%.

Gęstość mammograficzna piersi

Po roku leczenia u kobiet leczonych CE/BZA w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 20 mg stwierdzono podobne zmiany w gęstości mammograficznej piersi, jak u kobiet w grupie placebo.

Ryzyko raka piersi

W badaniu obserwacyjnym z udziałem pacjentek stosujących lek po raz pierwszy, z pięciu dużych amerykańskich baz danych dotyczących roszczeń ubezpieczeniowych, w którym średnio obserwacja trwała 22 miesiące, częstość występowania raka piersi wśród pacjentek stosujących CE/BZA wyniosła 27,21/10 000 osobolat (95% CI: 19,91; 34,51) na podstawie 55 przypadków. Częstość występowania wśród pacjentek stosujących skojarzoną terapię hormonalną estrogenowo-progestagenową wyniosła 36,33/10 000 osobolat (95% CI: 30,42; 42,24) na podstawie 231 przypadków. Długotrwały wpływ CE/BZA na ryzyko raka piersi pozostaje nieznany.

Ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu

W badaniu obserwacyjnym z udziałem pacjentek stosujących lek po raz pierwszy, z pięciu dużych amerykańskich baz danych dotyczących roszczeń ubezpieczeniowych, w którym średnio obserwacja trwała 10–11 miesięcy, częstość występowania udaru niedokrwinnego mózgu wśród pacjentek stosujących CE/BZA wyniosła 14,04/10 000 osobolat (95% CI: 1,03; 27,05) na podstawie 15 przypadków. Częstość występowania wśród pacjentek stosujących skojarzoną terapię hormonalną estrogenowo-progestagenową wyniosła 13,36/10 000 osobolat (95% CI: 7,11; 19,61) na podstawie 41 przypadków. Długotrwały wpływ CE/BZA na ryzyko udaru mózgu pozostaje nieznany.

Wpływ na gęstość mineralną kości (ang. bone mineral density, BMD)

W trwającym 1 rok badaniu klinicznym wykazano, że stosowanie CE/BZA w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 20 mg wiązało się z istotną różnicą w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (+1,52%) w 12. miesiącu w porównaniu do placebo. Zmiana BMD była podobna do wartości stwierdzonych w tym samym badaniu w przypadku monoterapii bazedoksyfenem w dawce 20 mg (+1,35%) i mniejsza niż w przypadku stosowania CE/medroksyprogesteronu w dawce, odpowiednio, 0,45 mg / 1,5 mg (+2,58%).

Osoby w podeszłym wieku

Spośród wszystkich kobiet uczestniczących w badaniach klinicznych fazy III leczonych CE/BZA w dawce 20 mg, 2,4% (n = 77) stanowiły kobiety w wieku ≥ 65 lat. Nie zaobserwowano żadnych różnic w bezpieczeństwie stosowania ani skuteczności pomiędzy kobietami w wieku >65 lat oraz kobietami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości osobniczej u kobiet w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań CE/BZA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w „leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie” (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży podano w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania właściwości farmakokinetycznych CE/BZA zostały przeprowadzone u zdrowych kobiet po menopauzie, które w naturalny sposób przeszły menopauzę lub zostały poddane obustronnej ovariectomii.

Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym dla CE/BZA (estronu całkowitego skorygowanego względem wartości wyjściowej) uzyskane po podaniu dawek wielokrotnych zawierających 0,45 mg skoniugowanych estrogenów i 20 mg bazedoksyfenu przedstawiono poniżej.

Parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym — wartości średnie $\pm$ odchylenie standardowe (n = 24)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (godz.)	AUC_{ss} (ng*godz./ml)
Bazedoksyfen	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Estron całkowity skorygowany względem wartości wyjściowej	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Wchłanianie

Po podaniu dawki pojedynczej CE/BZA bazedoksyfen i estron całkowity skorygowany względem wartości wyjściowej były wchłaniane z czasem $t_{\max}$ wynoszącym odpowiednio ok. 2 godzin i 8,5 godziny. Przy podawaniu dawek pojedynczych zawierających 0,625 mg CE / 20 mg BZA z posiłkiem bogatotłuszczowym wartość $C_{\max}$ bazedoksyfenu nie ulegała zmianie, natomiast wartość pola pod krzywą (ang. *area under curve*, AUC) wzrosła o ok. 25%. Posiłki nie miały wpływu lub wywierały niewielki wpływ na ekspozycję na skoniugowane estrogeny.

CE/BZA mogą być podawane niezależnie od posiłków.

Przy podawaniu samego BZA zaobserwowano liniowy wzrost stężenia w osoczu dla dawek pojedynczych od 0,5 mg do 120 mg oraz dawek wielokrotnych od 1 mg do 80 mg podawanych raz na dobę. Bezwzględna dostępność biologiczna BZA wynosi ok. 6%.

CE rozpuszczają się w wodzie i dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego po uwolnieniu z formacji produktu leczniczego. Proporcjonalność do dawek estrogenów oceniano w dwóch badaniach dotyczących skoniugowanych estrogenów. Zaobserwowano proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC i $C_{\max}$ w zakresie dawek od 0,3 mg do 0,625 mg skoniugowanych estrogenów dla ekwiliny całkowitej (skoniugowanej i nieskoniugowanej), estronu całkowitego skorygowanego względem wartości wyjściowej oraz estronu nieskoniugowanego skorygowanego względem wartości wyjściowej.

Dystrybucja

Nie przeprowadzono badań dotyczących dystrybucji skoniugowanych estrogenów i bazedoksyfenu po podaniu CE/BZA.

Po podaniu dożylnym dawki 3 mg samego BZA objętość dystrybucji wynosi $14,7 \pm 3,9$ l/kg. W warunkach *in vitro* BZA w wysokim stopniu (98–99%) wiąże się z białkami osocza, ale nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG).

Dystrybucja estrogenów egzogennych jest podobna do dystrybucji estrogenów endogennych. Estrogeny są szeroko dystrybuowane w organizmie i na ogół występują w wyższych stężeniach w narządach docelowych hormonów płciowych. Estrogeny krążą we krwi w dużym stopniu związane z globuliną SHBG i albuminą.

Metabolizm

Nie przeprowadzono badań dotyczących procesu metabolicznego CE i BZA po podaniu CE/BZA.

Krążące estrogeny są w dynamicznej równowadze wzajemnych przemian metabolicznych. 17β -estradiol jest w odwracalny sposób przekształcany do estronu i oba mogą zostać przekształcone do estriolu, który jest głównym metabolitem w moczu. U kobiet po menopauzie znaczny odsetek krążących estrogenów występuje w postaci siarczanowych koniugatów, zwłaszcza siarczanu estronu, który służy jako krążący rezerwuuar do powstawania bardziej aktywnych estrogenów.

Proces metabolizmu bazedoksyfenu u kobiet po menopauzie był określany po doustnym podaniu 20 mg BZA znakowanego radioizotopem. BZA jest silnie metabolizowany przez organizm kobiet. Glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym. Cytochrom P450 nie uczestniczy w metabolizmie lub uczestniczy w niewielkim stopniu. Głównym krążącym metabolitem jest 5-glukuronian bazedoksyfenu. Stężenia tego glukuronianu osiągają wartości ok. 10-krotnie większe niż stężenia niezmienionego BZA w osoczu.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej CE/BZA okres półtrwania estronu całkowitego skorygowanego względem wartości wyjściowej (przedstawiającego skoniugowane estrogeny) wynosi ok. 17 godzin. Okres półtrwania BZA wynosi ok. 30 godzin. Stężenia osiągają stan stacjonarny przed upływem drugiego tygodnia przy podawaniu raz na dobę.

Składniki skoniugowanych estrogenów, 17β -estradiol, estron i estriol, są wydalone z moczem wraz z glukuronianem i siarczanowymi koniugatami.

Klirens BZA po podaniu dożylnym wynosi $0,4 \pm 0,1$ l/godz./kg. Znakowany radioizotopem BZA jest wydalany głównie z kałem, natomiast mniej niż 1% dawki jest wydalone z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Kobiety w podeszłym wieku

Nie oceniano parametrów farmakokinetycznych CE/BZA u kobiet w wieku >75 lat.

Przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych dawki pojedynczej 20 mg BZA u 26 zdrowych kobiet po menopauzie. W porównaniu do kobiet w wieku 51–64 lat (n = 8) kobiety w wieku 65–74 lat (n = 8) wykazują średnio 1,5-krotne zwiększenie wartości AUC, a kobiety w wieku >75 lat (n = 8) wykazują średnio 2,6-krotne zwiększenie wartości AUC. To zwiększenie najprawdopodobniej należy przypisać związanym z wiekiem zmianom czynnościowym wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano parametrów farmakokinetycznych CE/BZA u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Istnieją ograniczone dane kliniczne (n = 5) dotyczące stosowania bazedoksyfenu w monoterapii u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). Pacjentkom tym podano dawkę pojedynczą 20 mg BZA. Śladowe ilości (<1%) BZA były wydalone z moczem. Zaburzenia czynności nerek wykazywały bardzo mały wpływ lub nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne bazedoksyfenu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie oceniano parametrów farmakokinetycznych CE/BZA u kobiet z zaburzeniami czynności wątroby.

Porównano parametry farmakokinetyczne dawki pojedynczej 20 mg bazedoksyfenu u kobiet z zaburzeniami czynności wątroby (stopień według klasyfikacji Child-Pugh A [n = 6], B [n = 6] i C [n = 6]) oraz u pacjentek z prawidłową funkcją wątroby (n = 18). U kobiet z zaburzeniami czynności wątroby wykazano średnio 4,3-krotne zwiększenie wartości AUC w porównaniu z grupą kontrolną. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u kobiet z niewydolnością wątroby. CE/BZA są przeciwwskazane do stosowania w tej grupie pacjentek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Wskaźnik masy ciała (BMI)

Wynik badania farmakokinetycznego (n = 24) wykazał, że BMI ma niewielki wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na CE i BZA.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości, mutagenności ani zaburzeń płodności z zastosowaniem CE/BZA. Poniższe dane bazują na wynikach uzyskanych w ramach badań z zastosowaniem bazedoksyfenu.

W 6-miesięcznym badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznym, u samic otrzymujących bazedoksyfen w dawce 150 lub 500 mg/kg/dobę zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnych guzów jajnika wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na bazedoksyfen w tych grupach była odpowiednio 35 i 69 razy większa niż u kobiet po menopauzie otrzymujących 20 mg/dobę przez 14 dni.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów, u samic otrzymujących wraz z dietą bazedoksyfen w stężeniu 0,03% lub 0,1% zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnych guzów jajnika wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na bazedoksyfen w tych grupach była odpowiednio 2,6 i 6,6 razy większa niż u kobiet po menopauzie otrzymujących 20 mg/dobę przez 14 dni.

Zaobserwowanie łagodnych guzów jajnika wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej u samic myszy i szczurów, którym podano bazedoksyfen, jest efektem klasy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM) związanym z ich farmakologią u gryzoni leczonych w okresie reprodukcyjnym, kiedy ich jajniki są aktywne i reagują na stymulację hormonalną.

Przy współczynnikach ekspozycji odpowiadających od 0,05 do 4 razy i współczynnikach dawek w przeliczeniu na powierzchnię ciała (mg/m²) odpowiadających od około 0,6 do 22 razy dawce klinicznej wynoszącej 20 mg, bazedoksyfen wywoływał specyficzne u samców szczurów nefropatie (nefrokalcynozę korowo-rdzeniową i samoistną, przewlekłą, postępującą nefropatię) oraz związane z nimi gruczolaki i nowotwory. Uważa się, że wyniki te odnoszą się konkretnie do szczurów

i przypuszczalnie nie mają przełożenia na ludzi. Nowotwory nerkowokomórkowe zaobserwowano w 18-miesięcznym badaniu wpływu na kości u makaków jawańskich w starszym wieku po owariektomii, przy współczynnikach ekspozycji odpowiadających od 0,05 do 16,3 razy i współczynnikach dawek w przeliczeniu na powierzchnię ciała (mg/m^2) odpowiadających od około 0,2 do 24 razy dawce klinicznej wynoszącej 20 mg. Wiadomo, że nowotwory te występują u starszych naczelnych innych niż człowiek, więc przypadki zaobserwowane u tych małp uznano za spontaniczne i nieistotne dla ludzi.

BZA nie wykazał genotoksyczności ani właściwości mutagennych w szerokim zestawie testów obejmujących test mutacji powrotnych *in vitro* u bakterii, test mutacji prostych *in vitro* na komórkach ssaków na przykładzie genu kinazy tymidynowej (TK+/-) w mysich komórkach chłoniaka linii L5178Y, test aberracji chromosomalnych *in vitro* na komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. chinese hamster ovary, CHO) oraz test mikrojądrowy *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu na rozród ani zaburzeń płodności z zastosowaniem CE/BZA. Poniższe dane bazują na wynikach uzyskanych w ramach badań z zastosowaniem BZA.

W badaniach BZA na królikach przy stosowaniu dawki toksycznej dla matki $\geq 0,5 \text{ mg/kg/dobę}$ (ekspozycja 1,5 raza większa niż u ludzi) zaobserwowano poronienia oraz zwiększoną częstość wystąpienia u płodów wady serca (ubytek przegrody międzykomorowej) i układu szkieletowego (opóźnienie kostnienia, zniekształcenia lub nieprawidłowe ustawienie kości, szczególnie kręgosłupa i czaszki). W leczeniu BZA szczurów zastosowanie dawki toksycznej dla matki $\geq 1 \text{ mg/kg/dobę}$ (dawka w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosiła wielokrotność $\geq 0,4$ dawki u ludzi) doprowadziło do zmniejszenia liczby żywych płodów i (lub) zmniejszenia wagi urodzeniowej płodów. Nie zaobserwowano żadnych anomalii rozwojowych.

Samicom szczurów podawano dzienne dawki od 0,3 do 30 mg/kg (dawka w przeliczeniu na powierzchnię ciała [mg/m^2] 0,15 do 14,6 raza większa niż u ludzi [dawka 20 mg/kg w przeliczeniu na powierzchnię ciała u ludzi wynosi 12,3 mg/m^2]) przed oraz w czasie kojarzenia z nieleczonymi samcami. Zaobserwowano niekorzystny wpływ na cykl rujowy oraz płodność we wszystkich grupach samic leczonych bazedoksyfenem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki zawierającej skoniugowane estrogeny

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Celuloza sproszkowana
Hypromeloza 2208 (100 000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Stearynian magnezu
Fosforan wapniowy

Powłoka obojętnego wypełniacza

Sacharoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 2910 (6 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Hypromeloza 2910 (15 $\text{mPa}\cdot\text{s}$) (E464)
Makrogol (400)

Aktywna powłoka bazedoksyfenu

Sacharoza
Hypromeloza 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sacharozy monopalmitynian
Kwas askorbinowy

Kolorowa powłoka

Hypromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)
Dwutlenek tytanu (E171)
Makrogol (400)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Przezroczysta powłoka

Hydroksyetyloceluloza
Powidon (E1201)
Polidekstroza (E1200) (zawiera glukozę i sorbitol)
Płynny maltitol
Poloksamer 188

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)
Hypromeloza 2910 (6 mPa•s)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu saszetki na blister, zużyć w ciągu 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister wykonany z PVC/Aclar/PVC zawierający 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Każdy blister jest zamknięty w saszetce z aluminiowej folii blistrowej z pochłaniaczem tlenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/960/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudzień 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 listopad 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ireland

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu skoniugowane estrogeny/bazedoksyfen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 0,45 mg skoniugowanych estrogenów i octan bazedoksyfenu w ilości odpowiadającej 20 mg bazedoksyfenu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę, sacharozę, polidekstrozę i płynny maltitol. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy połknąć tabletkę w całości.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po otwarciu saszetki na blister, zużyć w ciągu 60 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/960/001 28 tabletek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

DUAVIVE 0.45/20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

SASZETKA NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu skoniugowane estrogeny/bazedoksyfen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 0,45 mg skoniugowanych estrogenów i octan bazedoksyfenu w ilości odpowiadającej 20 mg bazedoksyfenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę, sacharozę, polidekstrozę i płynny maltitol. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy połknąć tabletkę w całości.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po otwarciu saszetki na blister zużyć w ciągu 60 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/960/001 28 tabletek

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu skoniugowane estrogeny/bazedoksyfen

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu skoniugowane estrogeny/bazedoksyfen

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek DUAVIVE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DUAVIVE
3. Jak przyjmować lek DUAVIVE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek DUAVIVE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek DUAVIVE i w jakim celu się go stosuje

DUAVIVE to lek zawierający dwie substancje czynne: skoniugowane estrogeny i bazedoksyfen. Skoniugowane estrogeny są lekiem należącym do grupy leków nazywanych hormonalną terapią zastępczą (HTZ). Bazedoksyfen należy do grupy leków niehormonalnych nazywanych selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (*ang. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)*).

DUAVIVE jest stosowany u kobiet po menopauzie, które wciąż mają macicę i w ciągu ostatnich 12 miesięcy nie miały naturalnej miesiączki.

DUAVIVE jest stosowany w celu:

Złagodzenia objawów występujących po menopauzie

W okresie menopauzy ilość estrogenów produkowanych przez ciało kobiety zmniejsza się. Może to powodować takie objawy, jak uczucie gorąca na twarzy, szyi i w klatce piersiowej (uderzenia gorąca). DUAVIVE łagodzi te objawy, które występują po menopauzie. Lek ten zostanie przepisany tylko wtedy, gdy występujące objawy poważnie utrudniają codzienne życie, a lekarz stwierdzi, że inne rodzaje hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) są dla pacjentki niewłaściwe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DUAVIVE

Wywiad lekarski i regularne badania kontrolne

Ze stosowaniem leku DUAVIVE wiążą się zagrożenia, które należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu czy też kontynuowaniu przyjmowania tego leku.

Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania leku DUAVIVE w leczeniu kobiet z przedwczesną menopauzą (spowodowaną niewydolnością jajników lub zabiegiem chirurgicznym).

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku przez pacjentkę lekarz przeprowadzi wywiad na temat historii medycznej pacjentki i jej rodziny. Lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badania przedmiotowego. Badanie to może obejmować badanie piersi i (lub) badanie wewnętrzne, jeżeli jest konieczne lub jeśli pacjentka ma jakieś szczególne obawy. Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich problemach zdrowotnych i chorobach.

Po rozpoczęciu przyjmowania tego leku należy zgłaszać się do lekarza na regularne badania kontrolne (co najmniej raz w roku). Podczas badań kontrolnych należy omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z kontynuowaniem przyjmowania leku DUAVIVE. Zaleca się:

- wykonywanie regularnych badań piersi i wymazów z szyjki macicy, zgodnie z zaleceniami lekarza;
- regularne badanie piersi, czy nie występują jakiegokolwiek zmiany, takie jak wgłębienia skóry, zmiany w brodawkach lub jakiegokolwiek guzki (widoczne lub wyczuwalne).

Kiedy nie przyjmować leku DUAVIVE

- Jeśli pacjentka ma uczulenie na skoniugowane estrogeny, bazedoksyfen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka ma, kiedykolwiek miała bądź podejrzewa się u niej raka piersi.
- Jeśli pacjentka ma, kiedykolwiek miała bądź podejrzewa się u niej raka, który jest wrażliwy na estrogeny, np. raka błony śluzowej macicy (endometrium).
- Jeśli u pacjentki niedawno wystąpiło krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej przyczynie.
- Jeśli pacjentka ma nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy (rozrost endometrium), które nie jest leczone.
- Jeśli pacjentka ma lub kiedykolwiek miała zakrzep krwi w żyłę (zakrzepicę), np. w nogach (zakrzepicę żył głębokich), płucach (zatorowość płucną) lub oczach (zakrzepicę żył siatkówki).
- Jeśli u pacjentki występują zaburzenia krzepnięcia krwi (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny).
- Jeśli pacjentka ma lub niedawno miała chorobę wywołaną przez zakrzepy w tętnicach, taką jak zawał serca, udar mózgu lub dusznica bolesna.
- Jeśli pacjentka ma lub kiedykolwiek miała chorobę wątroby i wyniki badań czynności wątroby nie powróciły do normy.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub nadal może zajść w ciążę bądź jeśli karmi piersią.
- Jeśli pacjentka ma rzadką chorobę krwi nazywaną porfirią, która jest przekazywana w rodzinie (dziedziczona).

W razie braku pewności co do któregoś z wymienionych powyżej punktów **należy omówić to z lekarzem** przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji pojawia się po raz pierwszy podczas stosowania tego leku, należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie go i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjentki kiedykolwiek wystąpił którykolwiek z poniższych problemów, jako że mogą one wystąpić ponownie lub się nasilić podczas stosowania leku DUAVIVE. W takiej sytuacji pacjentka powinna częściej zgłaszać się do lekarza na badania kontrolne:

- mięśniaki macicy;
- wzrost błony śluzowej macicy poza macicą (endometrioza) lub nadmierny wzrost błony śluzowej macicy (rozrost endometrium) w wywiadzie;
- zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi (patrz „Zakrzepy krwi w żyłę (zakrzepica)”);
- zwiększone ryzyko zachorowania na raka zależnego od estrogenów (np. jeśli matka, siostra lub babcia chorowała na raka piersi);
- wysokie ciśnienie krwi;
- zaburzenia czynności wątroby, takie jak łagodny guz w wątrobie;

- cukrzyca;
- kamienie żółciowe;
- migrena lub ciężkie bóle głowy;
- rzadka choroba układu odpornościowego, która wpływa na wiele narządów ciała (toczeń rumieniowaty układowy);
- napady padaczkowe (epilepsja);
- astma;
- choroba wpływająca na błonę bębenkową i słuch (otoskleroza);
- wysokie stężenie tłuszczów we krwi (trójglicerydów);
- zatrzymanie płynów w organizmie z powodu problemów z sercem lub nerkami.

Należy przerwać przyjmowanie leku DUAVIVE i natychmiast skonsultować się z lekarzem w przypadku zauważenia którejkolwiek z następujących sytuacji:

- pacjentka spełnia którykolwiek z warunków wymienionych w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku DUAVIVE”;
- zażółcenie skóry lub gałek ocznych (żółtaczka); mogą to być objawy choroby wątroby;
- duży wzrost ciśnienia krwi (możliwe objawy to ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy);
- migrenopodobne bóle głowy występujące po raz pierwszy;
- pacjentka planuje zajść w ciążę;
- pacjentka zauważy objawy zakrzepu krwi, takie jak bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg, nagły ból w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu; więcej informacji, patrz punkt „Zakrzepy krwi w żyłę (zakrzepica)”.

Lek DUAVIVE a rak

Nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy (rozrost endometrium) lub rak błony śluzowej macicy (nowotwory endometrium)

Lek ten zawiera skoniugowane estrogeny i bazedoksyfen i jest stosowany w leczeniu kobiet z zachowaną macicą.

Pacjentki przyjmujące lek DUAVIVE nie powinny stosować dodatkowo preparatów estrogenowych, ponieważ może to spowodować zwiększenie ryzyka rozrostu endometrium.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek nieoczekiwanego krwawienia z dróg rodnych **należy jak najszybciej zgłosić się do lekarza**.

Rak piersi

Dowody naukowe potwierdzają, że przyjmowanie samych estrogenów w ramach hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe ryzyko zależy od tego, jak długo pacjentka stosuje HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po 3 latach stosowania terapii. Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.

Wpływ leku DUAVIVE na ryzyko raka piersi może być podobny, jak w przypadku stosowania skojarzonej estrogenowo-progestagenowej HTZ.

Należy regularnie badać piersi. Należy jak najszybciej zgłosić się do lekarza w przypadku zauważenia wszelkich zmian, takich jak:

- wgłębienie skóry,
- zmiany w brodawkach,
- jakiegokolwiek widoczne lub wyczuwalne guzki.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej, niż nowotwór piersi. Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem nowotworu jajnika.

Ryzyko nowotworu jajnika zależy od wieku. Na przykład, u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u około 2 na 2000 kobiet. U kobiet, które przyjmowały HTZ przez 5 lat, wystąpi u około 3 przypadków na 2000 stosujących (tj. około 1 dodatkowy przypadek). W razie jakichkolwiek wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

Wpływ leku DUAVIVE na ryzyko nowotworu jajnika jest nieznany.

Lek DUAVIVE a serce lub krążenie

Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica)

DUAVIVE może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi.

Monoterapia samymi estrogenami lub bazedoksyfenem zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi w żyłach (nazywanych także zakrzepicą żył głębokich), zwłaszcza w trakcie pierwszego roku przyjmowania tych leków.

Zakrzepy krwi mogą być ciężkie, a jeśli któryś przemieści się do płuc, może wywołać ból w klatce piersiowej, duszności, zapaść lub nawet prowadzić do zgonu.

Ponieważ prawdopodobieństwo powstania zakrzepu krwi w żyłach zwiększa się wraz z wiekiem oraz w przypadku zaistnienia któregoś z poniższych warunków, należy niezwłocznie poinformować lekarza:

- jeśli pacjentka nie może chodzić przez dłuższy czas z powodu poważnej operacji, urazu lub choroby (patrz również punkt 3, jeśli u pacjentki konieczne będzie przeprowadzenie operacji);
- jeśli pacjentka ma poważną nadwagę (BMI >30 kg/m²);
- jeśli pacjentka ma jakiegokolwiek zaburzenia krzepnięcia krwi wymagające długotrwałego leczenia lekiem stosowanym w celu zapobiegania zakrzepom krwi;
- jeśli ktokolwiek z bliskiej rodziny miał kiedykolwiek zakrzepy krwi w nodze, płucach lub innym narządzie;
- jeśli pacjentka choruje na toczeń rumieniowaty układowy;
- jeśli pacjentka ma raka.

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjentki, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem.

Choroba serca (zawał serca)

Nie ma dowodów, że stosowanie HTZ zapobiegnie wystąpieniu zawału serca. W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną stwierdzono, że nie ma zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej u kobiet poddanych histerektomii, które stosują same estrogeny.

Udar mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu u osób stosujących HTZ jest około 1,5 razy większe w porównaniu do ryzyka u osób nieprzyjmujących takich leków. Liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu spowodowanych stosowaniem HTZ zwiększa się wraz z wiekiem.

W przypadku kobiet w między 50. a 60. rokiem życia niestosujących HTZ można oczekiwać, że u średnio 8 na 1000 kobiet udar mózgu wystąpi w okresie 5 lat. Wśród kobiet między 50. a 60. rokiem życia stosujących HTZ będzie 11 przypadków udaru mózgu na 1000 kobiet w ciągu 5 lat (tj. 3 dodatkowe przypadki).

Wpływ leku DUAVIVE na ryzyko udaru mózgu może być podobny, jak w przypadku stosowania skojarzonej estrogenowo-progestagenowej HTZ.

Inne okoliczności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia udaru mózgu, to:

- starzenie się,
- wysokie ciśnienie krwi,
- palenie papierosów,
- spożywanie zbyt dużej ilości alkoholu,
- nieregularne bicie serca.

Planowany zabieg chirurgiczny

Jeśli pacjentka ma zostać poddana zabiegowi chirurgicznemu, powinna powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek DUAVIVE. Konieczne może być przerwanie przyjmowania leku DUAVIVE na około 4 do 6 tygodni przed zabiegiem w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepu krwi (patrz punkt 2, *Zakrzepy krwi w żyłach*). Należy zapytać lekarza, kiedy można ponownie zacząć przyjmować lek.

W przypadku wątpliwości, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem.

Inne stany

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych stanów lekarz powinien monitorować pacjentkę:

- problemy z nerkami;
- występujące wcześniej wysokie stężenie tłuszczów we krwi (trójglicerydów);
- problemy z wątrobą;
- astma;
- napady padaczkowe (epilepsja);
- migrena;
- toczeń rumieniowaty układowy (rzadka choroba układu odpornościowego, która wpływa na wiele narządów ciała);
- zatrzymanie płynów.

Terapia estrogenowa nie zapobiega utracie pamięci. Istnieją dane wskazujące na większe ryzyko wystąpienia utraty pamięci u kobiet, które rozpoczęły stosowanie estrogenów w wieku powyżej 65 lat. Należy skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek DUAVIVE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą zaburzać działanie leku DUAVIVE. Może to skutkować nieregularnym krwawieniem. Dotyczy to następujących leków:

- leki przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina);
- leki przeciwgruźlicze (np. ryfampicyna, ryfabutyna);
- leki stosowane w terapii zakażeń HIV (np. newirapina, efawirenz, rytonawir i nelfinawir);
- preparaty ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*).

Lek DUAVIVE może również wpływać na sposób działania innych leków:

- leku stosowanego w leczeniu padaczki (lamotryginy), ponieważ może zwiększyć częstość napadów.

Ciąża i karmienie piersią

Ten lek jest przeznaczony do stosowania tylko przez kobiety po menopauzie. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, nie powinna przyjmować tego leku. Ten lek nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek DUAVIVE ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeśli po przyjęciu tego leku wystąpi uczucie senności, należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zgłaszano, że bazedoksyfen wchodzący w skład tego leku powodował problemy ze wzrokiem, takie jak niewyraźne widzenie. Jeśli do tego dojdzie, należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dopóki lekarz nie stwierdzi, że wykonywanie tych czynności jest bezpieczne.

Lek DUAVIVE zawiera laktozę, sacharozę, płynny maltitol, glukozę i sorbitol

Jeśli pacjentka została poinformowana przez lekarza o występującej nietolerancji niektórych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.
Jedna tabletką zawiera 0,0088 mg sorbitolu.

3. Jak przyjmować lek DUAVIVE

Celem lekarza jest przepisanie najniższej dawki potrzebnej do leczenia występujących objawów na możliwie najkrótszy czas. W przypadku wrażenia, że przepisana dawka jest za mocna lub niewystarczająco mocna, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletką raz na dobę.

Tabletkę należy połączyć w całości, popijając szklanką wody.

Tabletkę można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. Zaleca się jednak przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia, co ułatwi pamiętanie o zażyciu leku.

Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleca lekarz. Aby lek zadziałał, powinien być przyjmowany raz na dobę zgodnie z zaleceniem lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku DUAVIVE

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek mogą wystąpić nudności (mdłości) lub wymioty. Mogą wystąpić: tkliwość piersi, zawroty głowy, ból brzucha, senność i (lub) zmęczenie lub przez krótki okres krwawienie z dróg rodnych.

Pominięcie przyjęcia leku DUAVIVE

Jeżeli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę, należy przyjąć ją najszybciej jak to możliwe. Jednakże, jeśli zbliża się pora przyjęcia kolejnej tabletki, nie należy przyjmować pominiętej tabletki i przyjąć tylko następną zaplanowaną tabletkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku DUAVIVE

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu przyjmowania tego leku przed zakończeniem zalecanego kursu leczenia należy najpierw porozmawiać z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych należy przerwać przyjmowanie leku DUAVIVE i natychmiast skonsultować się z lekarzem:

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Jeśli zaczynają pojawiać się migrenopodobne lub silne bóle głowy.

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób

- Objawy zakrzepu krwi, takie jak bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg, nagły ból w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu
- Objawy zakrzepu krwi w oku (żyłe siatkówki), takie jak jednostronne zaburzenie widzenia, w tym utrata wzroku, ból i obrzęk oka, zwłaszcza nagły
- Ciężka reakcja alergiczna – objawy mogą obejmować nagły świszczący oddech i ból lub ucisk w klatce piersiowej, obrzęk powiek, twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności w oddychaniu, zapaść
- Obrzęk oczu, nosa, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności w oddychaniu, ciężkie zawroty głowy lub omdlenia, wysypka skórna (objawy obrzęku naczynioruchowego)
- Objawy zapalenia trzustki, które mogą obejmować poważne bóle w nadbrzuchu (mogące rozprzestrzeniać się do pleców) z towarzyszącym obrzękiem brzucha, gorączką, nudnościami i wymiotami
- Nagłe pojawienie się bólu brzucha i jasnoczerwonej krwi w stolcu, z biegunką lub bez, z powodu nagłego zablokowania tętnicy doprowadzającej krew do jelit (niedokrwienne zapalenie jelita grubego)
- Zawał serca: Objawy zwykle obejmują ból, w tym ból w klatce piersiowej rozprzestrzeniający się do żuchwy, szyi i górnej części ramienia. Poza bólem może występować pocenie się, duszność, zmęczenie, nudności i omdlenia.

Bardzo rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób

- Duży wzrost ciśnienia krwi (możliwe objawy to ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy)
- Rumień wielopostaciowy: Objawy mogą obejmować wysypkę skórą z różowo-czerwonymi plamami, zwłaszcza na dłoniach lub podszewkach stóp, które mogą pokryć się pęcherzami. Mogą także pojawić się owrzodzenia jamy ustnej, oczu lub narządów płciowych oraz gorączka.

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Inne działania niepożądane dotyczące oka (postrzeganie mroczków lub błysków światła, zawężenie pola widzenia, obrzęk oczu lub powiek).

Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- Ból brzucha

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Skurcze mięśni (w tym kurcze nóg)
- Zaparcia
- Biegunka
- Nudności
- Pleśniawki (drożdżakowe zapalenie pochwy)
- Zwiększenie stężenia trójglicerydów (substancje tłuszczowe we krwi)

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Choroba pęcherzyka żółciowego (np. kamienie żółciowe, zapalenie pęcherzyka żółciowego)

Następujące działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania samych skoniugowanych estrogenów i (lub) samego bazedoksyfenu (substancji czynnych tego leku) i mogą występować również podczas stosowania tego leku:

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- Uderzenia gorąca
- Kurcze mięśni
- Widoczny obrzęk twarzy, rąk, nóg, stóp lub kostek (obrzęk obwodowy)

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Ból piersi, tkliwość piersi, obrzęk piersi
- Wydzielina z brodawek
- Ból stawów
- Łysienie (utrata włosów)
- Zmiany masy ciała (wzrost lub spadek)
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (stwierdzony w rutynowych badaniach czynności wątroby)
- Suchość w ustach
- Senność
- Pokrzywka
- Wysypka
- Swędzenie

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Zapalenie pochwy
- Wydzielina z pochwy
- Nadżerka szyjki macicy stwierdzona w badaniu lekarskim
- Zakrzep krwi w żyłach nóg
- Zakrzep krwi w płucach
- Zakrzep krwi w żyłę, w tylnej części gałki ocznej (żyły siatkówki) mogące prowadzić do utraty wzroku
- Nudności (uczucie mdłości)
- Ból głowy
- Migrena
- Zawroty głowy
- Zmiany nastroju
- Uczucie zdenerwowania
- Depresja
- Utrata pamięci (otępienie)
- Zaburzenia popędu seksualnego (zwiększenie lub zmniejszenie libido)
- Przebarwienia skóry na twarzy lub innych częściach ciała
- Zwiększony wzrost włosów
- Trudności w noszeniu soczewek kontaktowych

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób

- Ból w obrębie miednicy
- Zmiany w tkance piersi
- Wymioty
- Drażliwość
- Wpływ na efekt regulacji stężenia cukru (glukozy) we krwi, w tym podwyższone stężenie glukozy we krwi
- Zaostrzenie astmy
- Zaostrzenie padaczki (napady padaczkowe)
- Wzrost oponiaka łagodnego, nienowotworowego guza błon wokół mózgu lub rdzenia kręgowego

Bardzo rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób

- Bolesne czerwone guzki na skórze
- Zaostrzenie płasawicy (istniejącego zaburzenia neurologicznego charakteryzującego się mimowolnymi skurczowymi ruchami ciała)
- Powiększenie naczynek krwionośnych wątroby, łagodnego (nienowotworowego) guza wątroby
- Niskie stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia). Często nie ma objawów wskazujących na niskie stężenie wapnia we krwi, jednak przy ciężkiej hipokalcemii może pojawić się uczucie zmęczenia, ogólne złe samopoczucie, depresja oraz odwodnienie. Mogą temu towarzyszyć bóle kostne i ból brzucha. Mogą pojawić się kamienie nerkowe powodujące silny ból w okolicy środkowo-tylnej (kolkę nerkową).
- Zaostrzenie porfirii, rzadkiej choroby krwi przekazywanej w rodzinie (dziedzicznej)

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Kołatanie (wyczuwanie bicia serca)
- Suchość oczu, ból oczu, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia widzenia, kurcz powiek (nieprawidłowe, bezwiedne mruganie lub kurcz powiek)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DUAVIVE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu saszetki na blister, zużyć w ciągu 60 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DUAVIVE

Substancjami czynnymi leku są skoniugowane estrogeny i bazedoksyfen. Każda tabletki zawiera 0,45 mg skoniugowanych estrogenów i octan bazedoksyfenu w ilości odpowiadającej 20 mg bazedoksyfenu.

Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, sacharoza, sacharozy monopalmitynian, polidekstroza (E1200, zawierająca glukozę i sorbitol) i płynny maltitol (patrz punkt 2), celuloza mikrokrystaliczna, celuloza sproszkowana, hydroksypropyloceluloza, hydroksyetyloceluloza, stearynian magnezu, kwas askorbinowy, hypromeloza (E464), powidon (E1201), poloksamer 188, fosforan wapniowy, dwutlenek tytanu (E171), makrogol (400), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172) i glikol propylenowy (E1520).

Jak wygląda lek DUAVIVE i co zawiera opakowanie

Tabletka DUAVIVE 0,45 mg/20 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu w kolorze różowym, owalna, z nadrukiem „0.45/20” po jednej stronie.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są dostępne w blistrach wykonanych z PVC/Aclar/PVC zawierających 28 tabletek. Każdy blister jest zamknięty w saszetce z aluminiowej folii blistrowej z pochłaniaczem tlenu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company, Little Connell Newbridge, County Kildare, Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

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

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

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.