

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogénov a bazedoxifén acetát zodpovedajúci 20 mg bazedoxifénu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 96,9 mg sacharózy (vrátane 0,7 mg sacharózy vo forme monopalmitátu sacharózy), 62,9 mg laktózy (vo forme monohydrátu), 0,2 mg tekutého maltitolu, 0,0176 mg glukózy a 0,0088 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Ružová 12 mm oválna tableta s riadeným uvoľňovaním s vytlačeným „0,45/20“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DUAVIVE je indikovaný na liečbu príznakov nedostatku estrogénov u žien po menopauze s maternicou (s minimálne 12 mesiacmi od poslednej menštruácie), u ktorých liečba progestáinom nie je vhodná.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú limitované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na začiatok a na pokračovanie liečby príznakov po menopauze sa má používať najnižšia účinná dávka počas najkratšej dĺžky trvania (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávka je 0,45 mg konjugovaných estrogénov (KE) a 20 mg bazedoxifénu (BZA) užívaných vo forme jednorazovej perorálnej tablety jedenkrát denne.

Ak pacientka zabudne užiť tabletu, má ju užiť hneď, ako si spomenie. Liečba má potom pokračovať ako predtým. Ak pacientka zabudne užiť viac ako jednu tabletu, má užiť len poslednú vynechanú tabletu, pacientka nesmie užiť dvojnásobok zvyčajnej dávky, aby nahradila vynechané tablety.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

KE/BZA sa neskúmal u žien starších ako 75 rokov. Na základe dostupných údajov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe veku (pozri časť 5.2). Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 sú limitované.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika KE/BZA sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nehodnotila. Použitie v tejto populácii sa preto neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť KE/BZA sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nehodnotila. Použitie v tejto populácii je kontraindikované (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne opodstatnené použitie KE/BZA v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

KE/BZA sa môže užívať kedykoľvek počas dňa bez ohľadu na jedlo (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známa rakovina prsníka, podozrenie na jej prítomnosť alebo anamnéza jej výskytu v minulosti.
- Známe malígne nádory závislé od estrogénov (napr. rakovina endometria), ich výskyt v minulosti alebo podozrenie na ich prítomnosť.
- Nediagnostikované krvácanie genitálií.
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Aktívna žilová tromboembólia alebo anamnéza žilovej tromboembólie v minulosti (napr. hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia a trombóza retinálnych ciev).
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Aktívne arteriálne tromboembolické ochorenie alebo anamnéza arteriálneho tromboembolického ochorenia v minulosti (napr. infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda).
- Akútne ochorenie pečene alebo anamnéza ochorenia pečene dovtedy, kým sa výsledky vyšetrení funkcie pečene neupraví na normálne hodnoty.
- KE/BZA nesmú užívať ženy vo fertilnom veku alebo dojčiace ženy (pozri časti 4.6 a 5.3).
- Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri liečbe príznakov po menopauze sa má KE/BZA začať užívať len na príznaky, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa má minimálne raz ročne vykonať starostlivé zhodnotenie rizík a prínosov a liečba má pokračovať len dovtedy, kým prínos prevažuje nad rizikom.

Ženy užívajúce KE/BZA nesmú užívať progestogény, ďalšie estrogény alebo selektívne modulátory estrogénových receptorov (SMER).

DUAVIVE (KE/BZA) sa neskúmal pri liečbe predčasnej menopauzy.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začiatkom liečby alebo pred opätovným začiatkom liečby s KE/BZA sa má vykonať kompletná osobná a rodinná anamnéza zdravotného stavu. Telesné vyšetrenie (zahŕňajúce vyšetrenie panvy a

prsníkov) sa má riadiť touto anamnézou a kontraindikáciami a preventívnymi opatreniami pri používaní. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a povaha sa majú prispôsobiť konkrétnej žene. Ženy majú byť poučené o tom, aké zmeny vo svojich prsníkoch majú hlásiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri „Rakovina prsníka“ nižšie). Vyšetrenia vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografia, sa majú vykonať v súlade so súčasnou uznávanou vyšetrovacou praxou, upravenou na základe klinických potrieb jednotlivca.

Stavy, ktoré vyžadujú dohľad

Ak je prítomný ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, ak sa objavil v minulosti a/alebo sa počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby zhoršil, pacientka sa má pozorne sledovať. Je potrebné vziať do úvahy, že sa tieto stavy môžu opätovne objaviť alebo zhoršiť počas liečby s KE/BZA, najmä:

- leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza,
- rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri nižšie),
- rizikové faktory pre nádory závislé od estrogénov, napr. dedičnosť rakoviny prsníka 1. stupňa,
- hypertenzia,
- poruchy pečene (napr. hepatálny adenóm),
- diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho,
- cholelitiáza,
- migréna alebo (silná) bolesť hlavy,
- systémový lupus erytematózus,
- anamnéza hyperplázie endometria (pozri nižšie),
- epilepsia,
- astma,
- otoskleróza.

Dôvody na okamžité vysadenie liečby

Liečba sa má okamžite vysadiť v prípade zistenia kontraindikácií (napr. žilová tromboembólia, cievna mozgová príhoda alebo gravidita) a v nasledujúcich situáciách:

- žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene,
- výrazné zvýšenie krvného tlaku,
- novo vzniknutá bolesť hlavy podobná migréne.

Hyperplázia a karcinóm endometria

U žien s neporušenou maternicou sa riziko hyperplázie a karcinómu endometria zvyšuje v prípade, ak sa estrogény podávajú samostatne počas dlhého obdobia. Hlásené zvýšenie rizika rakoviny endometria medzi ženami, ktoré užívali len estrogény, sa pohybuje v rozmedzí od 2- do 12-násobne väčšieho rizika v porovnaní so ženami, ktoré ich neužívajú, v závislosti od dĺžky trvania liečby a dávky estrogénov. Po ukončení liečby môže pretrvávajúť zvýšené riziko po dobu najmenej 10 rokov. Ženy užívajúce KE/BZA nesmú užívať ďalšie estrogény, pretože to môže zvýšiť riziko hyperplázie endometria a karcinómu endometria.

Pridanie bazedoxifénu v KE/BZA znižuje riziko hyperplázie endometria, z ktorej môže vzniknúť karcinóm endometria.

Počas liečby sa môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Ak sa objaví medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie po určitom čase liečby alebo bude pokračovať po vysadení liečby, príčina sa má vyšetriť, čo môže zahŕňať biopsiu endometria, aby sa vylúčilo malígne ochorenie endometria.

Rakovina prsníka

Celkové údaje dokazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich hormonálnu substitučnú liečbu (HSL) obsahujúcu len estrogény, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

V skúšaní Women's Health Initiative (WHI) sa nezistilo žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien s hysterektómiou, ktoré užívali liečbu obsahujúcu len estrogény.

V observačných štúdiách sa väčšinou hlásilo malé zvýšenie rizika výskytu diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien užívajúcich len estrogény, ktoré je nižšie ako riziko, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-progestagénu (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávať 10 rokov alebo viac.

Observačná štúdia s priemerným trvaním ďalšieho sledovania 22 mesiacov preukázala, že riziko rakoviny prsníka u používateľiek KE/BZA by mohlo byť v rovnakom rozsahu ako u používateľiek estrogén-progestínovej kombinovanej hormonálnej liečby. Dlhodobý účinok KE/BZA na riziko rakoviny prsníka zostáva neznámy (pozri časť 5.1).

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka.

Epidemiologické dôkazy z rozsiahlej meta-analýzy naznačujú mierne zvýšené riziko u žien, ktoré užívajú hormonálnu substitučnú liečbu (HSL) obsahujúcu len estrogény, pričom toto zvýšenie sa stáva zrejším v priebehu 5 rokov užívania a po ukončení užívania lieku sa znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania WHI, naznačujú, že užívanie kombinovanej HSL sa môže spájať s podobným alebo mierne nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Účinok KE/BZA na riziko rakoviny vaječníkov nie je známy.

Žilová tromboembólia (ŽTE)

V klinických skúšaníach s KE/BZA u žien po menopauze s dĺžkou trvania až do 2 rokov boli hlásené prípady ŽTE (pozri časť 4.8). Ak sa objaví udalosť ŽTE alebo ak existuje podozrenie na jej prítomnosť, KE/BZA sa má okamžite vysadiť.

SMER (vrátane bazedoxifénu) a estrogény individuálne zvyšujú riziko ŽTE (pozri časť 4.8).

Hormonálna liečba je spojená s 1,3- až 3-násobným rizikom vzniku ŽTE. Jej výskyt je pravdepodobnejší v prvom roku HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

U pacientok so známymi trombofilnými stavmi sa vyskytuje zvýšené riziko ŽTE a hormonálna liečba môže k tomuto riziku prispieť. KE/BZA je u týchto pacientok kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Všeobecne uznávané rizikové faktory pre ŽTE zahŕňajú užívanie estrogénov, starší vek, rozsiahly chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditu/obdobie po pôrode, systémový lupus erytematózus (SLE) a rakovinu. Neexistuje žiadny konsenzus týkajúci sa možnej úlohy varikózných žíl pri ŽTE. Tak ako u všetkých pacientok po operácii, je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia na predchádzanie ŽTE po chirurgickom zákroku. Ak po elektívnom chirurgickom zákroku nasleduje dlhodobá imobilizácia, odporúča sa, aby sa 4 až 6 týždňov vopred dočasne prerušilo užívanie KE/BZA. Liečba sa nemá opätovne začať dovtedy, kým žena nebude úplne mobilná. Ženy užívajúce KE/BZA majú byť navyše poučené, aby sa počas dlhšieho cestovania hýbali v približne pravidelných intervaloch.

U žien bez osobnej anamnézy ŽTE, ale s príbuzným prvého stupňa, ktorý má v anamnéze trombózu v mladom veku, sa môže po starostlivom poučení týkajúcom sa jej obmedzení (vyšetrením sa identifikuje len časť trombofilných porúch) navrhnúť vyšetrenie. Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá sa vylučuje s trombózou u členov rodiny alebo ak je porucha „závažná“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), hormonálna liečba je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už dlhodobo užívajú liečbu antikoagulanciami, sa vyžaduje starostlivé zváženie prínosu a rizika súvisiaceho s užívaním hormonálnej liečby.

Ak sa po začiatku liečby objaví ŽTE alebo ak existuje podozrenie na jej prítomnosť, KE/BZA sa má okamžite vysadiť. Ženy majú byť poučené, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak sú si vedomé možného tromboembolického príznaku (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Ochorenie koronárnej artérie (OKA)

Z randomizovaných kontrolovaných skúšaní ochrany pred infarktom myokardu u žien s existujúcim OKA alebo bez neho, ktoré užívali liečbu obsahujúcu len estrogény, neexistujú žiadne dôkazy.

Z randomizovaných, kontrolovaných údajov sa nezistilo žiadne zvýšené riziko OKA u žien s hysterektómiou, ktoré užívajú liečbu obsahujúcu len estrogény.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Liečba obsahujúca len estrogény je spojená s až 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa s vekom alebo s časom od menopauzy nemení. Keďže je však riziko cievnej mozgovej príhody na začiatku výrazne závislé od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú hormonálnu liečbu sa bude s vekom zvyšovať (pozri časť 4.8).

Observačná štúdia s priemerným trvaním ďalšieho sledovania 10 až 11 mesiacov preukázala, že riziko cievnej mozgovej príhody u používateľiek KE/BZA by mohlo byť v rovnakom rozsahu ako u používateľiek estrogén-progestínovej kombinovanej hormonálnej liečby. Dlhodobý účinok KE/BZA na riziko cievnej mozgovej príhody zostáva neznámy (pozri časť 5.1).

Ak sa objaví cievna mozgová príhoda alebo ak existuje podozrenie na jej prítomnosť, KE/BZA sa má okamžite vysadiť (pozri časť 4.3).

Iné stavy

- Estrogény môžu spôsobiť zadržiavanie tekutín, a preto sa majú pacientky s poruchou funkcie srdca alebo obličiek pri liečbe KE/BZA pozorne sledovať.
- Pacientky s nedostatočnosťou obličiek v terminálnom štádiu sa majú pozorne sledovať, pretože sa predpokladá, že hladina cirkulujúcej estrogénovej zložky KE/BZA bude zvýšená. Použité v tejto populácii sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).
- Ženy s vopred prítomnou hypertriglyceridémiou sa majú počas liečby estrogénmi pozorne sledovať, pretože pri liečbe estrogénmi sa pri tomto stave hlásili zriedkavé prípady veľkých zvýšení plazmatických hladín triglyceridov, ktoré viedli k pankreatitíde. KE/BZA sa neskúmali u žien s východiskovou hladinou triglyceridov > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). V klinických skúšaníach s dĺžkou trvania až do 2 rokov boli KE/BZA spojené so zvýšením sérovej koncentrácie triglyceridov od východiskového stavu o približne 16 % v 12. mesiaci a o 20 % v 24. mesiaci. Má sa preto zvážiť každoročné monitorovanie hladín triglyceridov v sére.
- KE/BZA sa neskúmali u pacientok s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2) alebo s anamnézou výskytu cholestatickej žltacky v minulosti. U žien s poruchou funkcie pečene sa estrogény môžu slabo metabolizovať. U žien s anamnézou výskytu cholestatickej žltacky súvisiacej s predchádzajúcim užívaním estrogénov alebo s

- graviditou sa má postupovať s opatnosťou a v prípade jej opätovného výskytu sa má liek KE/BZA vysadiť.
- Hlásilo sa 2- až 4-násobné zvýšenie rizika ochorenia žlčníka vyžadujúce chirurgický zákrok u žien po menopauze, ktoré užívali estrogény (pozri časť 4.8). U pacientok liečených s KE/BZA sa majú dôkladne monitorovať prejavy vývoja ochorenia žlčníka.
 - Estrogény zvyšujú globulín viažuci tyroxín (GVT) čo vedie k zvýšeniu cirkulujúceho celkového hormónu štítnej žľazy, na základe merania proteínu viažuceho jód (PVJ), hladín T4 (kolónovou alebo rádioimunologickou metódou) alebo hladiny T3 (rádioimunologickou metódou). Vychytávanie T3 živinou je znížené, čo odzrkadľuje zvýšenú hladinu GVT. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. Môžu byť zvýšené sérové hladiny ostatných viažucich proteínov, t. j. globulínu viažuceho kortikoidy (GVK), čo vedie k zvýšeniu hladiny cirkulujúcich kortikosteroidov a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (GVPH), čo vedie k zvýšenej hladine cirkulujúcich pohlavných hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Môžu byť zvýšené plazmatické hladiny ostatných proteínov (substrát angiotenzinogénu/renínu, alfa-1 antitrypsín, ceruloplazmín).

Užívanie liečby obsahujúcej estrogény nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy týkajúce sa zvýšeného rizika pravdepodobnej demencie u žien, ktoré po 65. roku začali užívať nepretržitú liečbu obsahujúcu len estrogény.

Účinok KE/BZA na riziko demencie je neznámy.

Obsah pomocných látok

Tento liek obsahuje laktózu, sacharózu, glukózu (v polydextróze a tekutom maltitole) a sorbitol (v polydextróze).

Laktóza, sacharóza a glukóza

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy, intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol, ktorý môže ovplyvňovať biologickú dostupnosť iných súbežne podávaných liekov. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol a príjem sorbitolu v strave.

4.5 Liekové a iné interakcie

Výsledky klinickej interakčnej štúdie liek-liek vykonanej s KE/BZA a interakčných štúdií s KE alebo monoterapie bazedoxifénom sú zhrnuté nižšie.

Konjugované estrogény

Štúdie *in vitro* a *in vivo* ukázali, že estrogény sa čiastočne metabolizujú prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, vrátane CYP3A4. Avšak v klinickej interakčnej štúdii liek-liek malo opakované podávanie 200 mg itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A4, minimálny vplyv na farmakokinetiku KE (merané prostredníctvom estrónu a ekvilínu) a bazedoxifénu, keď sa podával s jedinou dávkou KE 0,45 mg/BZA 20 mg.

Metabolizmus estrogénov sa môže zvýšiť súbežným užívaním liečiv, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce liečivo, ako sú napr. antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz). Hoci ritonavir a nelfinavir, o ktorých je známe, že sú silnými inhibítormi, naopak vykazujú indukčné vlastnosti, ak sa

používajú v kombinácii so steroidnými hormónmi. Rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov. Z klinického hľadiska môže zvýšený metabolizmus estrogénov viesť k zníženému účinku a k zmenám v profile krvácania matrice.

Vplyv HSL s estrogénmi na iné lieky

Pri súbežnom podávaní hormonálnych kontraceptív obsahujúcich estrogény s lamotrigínom sa preukázalo signifikantné zníženie plazmatických koncentrácií lamotrigínu v dôsledku indukcie glukuronidácie lamotrigínu. Môže sa tým znížiť kontrola záchvatov. Hoci sa potenciálna interakcia medzi hormonálnou substitučnou liečbou a lamotrigínom neskúmala, očakáva sa, že dochádza k podobnej interakcii, ktorá môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov u žien užívajúcich oba lieky súbežne.

Bazedoxifén

Metabolizmus bazedoxifénu sa môže zvýšiť súbežným užívaním liečiv, o ktorých je známe, že indukujú uridín-difosfát-glukuronozyltransferázy (UGT), ako je napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín a fenytoín, čo potenciálne vedie k zníženiu systémových koncentrácií bazedoxifénu. Zníženie expozície bazedoxifénu môže byť spojené so zvýšeným rizikom hyperplázie endometria (pozri časť 4.4).

Bazedoxifén podlieha malému alebo nepodlieha žiadnemu metabolizmu sprostredkovanému cytochrómom P450 (CYP). Bazedoxifén nespôsobuje indukciu alebo inhibíciu aktivity hlavných izoenzymov CYP a je nepravdepodobné, že by interagoval s metabolizmom súbežne podávaných liekov sprostredkovaným CYP.

Medzi bazedoxifénom a nasledujúcimi liečivami sa neobjavili žiadne významné farmakokinetické interakcie: ibuprofén, atorvastatín a azitromycín alebo antacidum obsahujúce hliník a hydroxid horečnatý.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

KE/BZA sa používa len u žien po menopauze a je kontraindikovaný u žien, ktoré sú gravidné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.3). Neexistujú žiadne údaje z používania KE/BZA u gravidných žien. Ak počas liečby s KE/BZA dôjde ku gravidite, liek sa má okamžite vysadiť.

Výsledky väčšiny doterajších epidemiologických štúdií, ktoré súvisia s neúmyselnou expozíciou plodu estrogénmi, nenaznačujú žiadne teratogénne alebo fetotoxické účinky.

V štúdiách vykonaných u králikov sa pri samostatnom bazedoxiféne preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Laktácia

KE/BZA je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa bazedoxifén vylučuje do ľudského mlieka. V mlieku matiek užívajúcich KE sa zistili detekovateľné množstvá estrogénov. Preukázalo sa, že podávanie estrogénov matkám počas laktácie znižuje kvantitu a kvalitu mlieka.

Fertilita

Na zvieratách sa nevykonali žiadne štúdie s kombináciou KE/BZA na vyhodnotenie účinkov na reprodukciu.

Štúdie s bazedoxifénom na potkanoch preukázali nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

KE/BZA má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

V klinických skúšaniach s bazedoxifénom v monoterapii sa ako nežiaduca reakcia hlásila somnolencia a pacientky majú byť poučené o možnom účinku na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

U pacientok, ktoré užívajú bazedoxifén v monoterapii sa po jeho uvedení na trh objavili hlásenia očných príznakov, ako je napr. porucha zrakovej ostrosti alebo rozmazané videnie. Ak sa objavia takéto príznaky, pacientky sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov vyžadujúcich presné zrakové vnímanie, kým sa príznaky nevrátia do normálu alebo dovtedy, kým neboli poučené lekárom, že je bezpečné ich obsluhovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola bolesť brucha, ktorá sa objavila u viac ako 10 % pacientok v klinických skúšaniach.

Zriedkavo sa môžu objaviť závažné žilové tromboembolické príhody (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientok):

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri KE/BZA (n = 3 168) v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Nežiaduce reakcie boli zoradené do kategórií ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy		vulvovaginálne kandidózy		
Poruchy ciev				žilové tromboembolické príhody (vrátane pľúcnej embólie, trombózy retinálnych ciev, hlbkej žilovej trombózy a tromboflebitídy),
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	zápcha, hnačka, nauzea		
Porucha pečene a žlčových ciest			cholecystitída	
Poruchy svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče		

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšené hladiny triglyceridov v krvi		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko rakoviny prsníka

V niekoľkých štúdiách sa uvádza riziko rakoviny prsníka súvisiace s užívaním samostatných estrogénov. Zvýšené riziko pre ženy užívajúce liečbu obsahujúcu len estrogény je nižšie ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-progestagénu. Miera rizika závisí od dĺžky trvania užívania (pozri časť 4.4). Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

Skupina užívajúca len estrogény (ET) v štúdiu WHI v USA – ďalšie riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich ET počas 5 rokov (95 % IS)
CE obsahujúce len estrogény			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 – 0)*

* Štúdia WHI u žien bez maternice, u ktorých sa nepreukázalo zvýšené riziko rakoviny prsníka

Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50 – 54 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch
Len estrogény			
50	13,3	1,2	2,7

* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1 000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50 – 59 rokov) *	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien, užívajúcich HSL po 10 rokoch
Len estrogény			
50	26,6	1,3	7,1

* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

Riziko rakoviny endometria

Ženy po menopauze s maternicou

Riziko rakoviny endometria sa vyskytuje u približne 5 z každých 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL obsahujúcej len estrogény neodporúča, pretože zvyšuje riziko rakoviny endometria (pozri časť 4.4). V závislosti od dĺžky užívania len estrogénu a dávky estrogénu sa zvýšenie rizika rakoviny endometria v epidemiologických štúdiách líšilo v rozmedzí od 5 až 55 prípadov diagnostikovaných navyše u každých 1 000 žien vo vekovom rozmedzí od 50 do 65 rokov.

KE/BZA obsahuje bazedoxifén, ktorý znižuje riziko hyperplázie endometria, ktorá sa môže objaviť pri užívaní len estrogénu (pozri časť 4.4). Z hyperplázie endometria môže vzniknúť rakovina endometria.

Rakovina vaječníkov

Užívanie HSL obsahujúcej len estrogény bolo spojené s mierne zvýšeným rizikom diagnostikovania rakoviny vaječníkov (pozri časť 4.4).

Meta-analýza 52 epidemiologických štúdií udáva zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien užívajúcich HSL, v porovnaní so ženami, ktoré nikdy HSL neužívali (RR 1,43, 95 % interval spoľahlivosti 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré 5 rokov užívajú HSL, to vedie k približne 1 prípadu navyše na každých 2 000 užívateľiek. U žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré HSL neužívajú, sa v priebehu 5-ročného obdobia rakovina vaječníkov diagnostikuje u približne 2 z 2 000 žien.

Riziko žilovej tromboembólie

V skúšaní liečby osteoporózy bazedoxifénom (priemerný vek = 66,5 rokov) bola miera výskytu ŽTE na 1 000 ženských rokov počas 3-ročného obdobia štúdie 2,86 v skupine s bazedoxifénom (20 mg) a 1,76 v skupine s placebom a počas 5-ročného obdobia štúdie bola 2,34 v skupine s 20 mg bazedoxifénu a 1,56 v skupine s placebom. Po 7 rokoch bola miera výskytu ŽTE na 1 000 ženských rokov 2,06 v skupine s 20 mg bazedoxifénu a 1,36 v skupine s placebom.

O estrogénoch je známe, že zvyšujú riziko vzniku ŽTE (pozri časť 4.4). Výskyt takejto reakcie je pravdepodobnejší v prvom roku liečby. Údaje z najväčšieho randomizovaného skúšania sú zhrnuté nižšie:

Skupina užívajúca len estrogény v štúdiách WHI – ďalšie riziko vzniku ŽTE počas 5-ročného užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 užívateľiek ET
Len perorálny estrogén*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)

* štúdia u žien bez maternice

Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody

Užívanie liečby obsahujúcej len estrogény je spojené s až 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko nie je závislé od veku alebo dĺžky trvania užívania, ale riziko na začiatku výrazne závisí od veku, celkové riziko vzniku cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú liečbu obsahujúcu estrogény sa bude zvyšovať s vekom (pozri časť 4.4). Ďalšie riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody počas piatich rokov užívania bolo hodnotené v najväčšom randomizovanom skúšaní u žien bez maternice (WHI) vo veku od 50-59 rokov.

Kombinácie v štúdiách WHI – ďalšie riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody* počas 5 rokov užívania

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizika a 95 % IS	Ďalšie prípady na 1 000 užívateľiek HSL počas 5 rokov
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou sa nevykonával žiadne rozlíšenie

Nežiaduce reakcie hlásené pri monoterapii KE a/alebo basedoxifénom

Nežiaduce reakcie boli zoradené do kategórií ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri monoterapii KE

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy		vaginitída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			stimulácia rastu benígneho meningiómu, fibrocystická choroba prsníka	zväčšenie hepatálneho hemangiómu
Poruchy imunitného systému		precitlivenosť	angioedém; anafylaktické/ anafylaktoidné reakcie; urtikária	
Poruchy metabolizmu a výživy			neznášanlivosť glukózy	zhoršenie porfýrie, hypokalcémia (u pacientov s ochorením, ktoré môže byť predispozíciou k závažnej hypokalcémii)
Psychické poruchy		demencia, depresia, zmena nálady, zmeny libida	podráždenosť	
Poruchy nervového systému		migréna, bolesť hlavy, závrat, nervozita	zhoršenie epilepsie	zhoršenie chorey
Poruchy oka		neznášanlivosť kontaktných šošoviek		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			infarkt myokardu	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			zhoršenie astmy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť	pankreatitída, ischemická kolitída, vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	hirsutizmus, vyrážka, pruritus, chloazma		multiformný erytém, nodózný erytém

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, kŕče v nohe			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť, citlivosť, zväčšenie a výtok z prsníkov, leukorea	zmeny v ektropii a sekrécii krčka maternice	bolesť panvy	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zmeny telesnej hmotnosti (zvýšenie alebo úbytok)			zvýšenie krvného tlaku

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri monoterapii bazedoxifénom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému		precitlivenosť		
Poruchy nervového systému		somnolencia		
Poruchy oka			trombóza retinálnych ciev	znížená ostrosť videnia, rozmazané videnie, fotopsia, porucha zorného poľa, zhoršenie videnia, suché oko, opuch očného viečka, blefarospazmus, bolesť oka a opuch oka
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				palpitácie
Poruchy ciev	návaly horúčavy		hlboká žilová trombóza supraficiálna tromboflebitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		sucho v ústach		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária, vyrážka, pruritus		
Poruchy svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče (vrátane kŕčov v nohe)			

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátamino-transferázy		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča monitorovanie pacientky, či sa u nej neobjavujú prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a okamžité zavedenie vhodnej symptomatickej liečby.

Príznaky predávkovania liekmi obsahujúcimi estrogény u dospelých a detí môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, citlivosť prsníkov, závrat, bolesť brucha, ospalosť/únavu, u žien sa môže objaviť zastavenie menštruácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, estrogény, kombinácie s inými liečivami; ATC kód: G03CC07

Mechanizmus účinku

KE/BZA je kombináciou KE so selektívnym modulátorom estrogénových receptorov (SMER) BZA, ktorý je definovaný ako tkanivovo selektívny komplex estrogénov (TSKE). Zložkami KE sú predovšetkým sulfátové estery estrónu, ekvín sulfáty a 17 α / β -estradiol. Tie sa používajú pri zlyhaní produkcie estrogénov u žien po menopauze a zmierňujú príznaky menopauzy. Keďže estrogény podporujú tvorbu endometria, estrogény bez progestagénu zvyšujú riziko endometriálnej hyperplázie a rakoviny. Pridanie bazedoxifénu, ktorý je antagonistom estrogénových receptorov v maternici, výrazne znižuje estrogénmi spôsobené riziko vzniku endometriálnej hyperplázie u žien bez hysterektómie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť KE/BZA bola hodnotená u 4 868 žien po menopauze, ktoré sa zúčastnili 5 skúšaní fázy 3. Medzi týmito ženami bolo 1 585 žien liečených 0,45 mg KE/20 mg BZA a 1 241 dostávalo placebo. Hodnotila sa dlhodobá expozícia KE/BZA počas 2 rokov; 3 322 žien bolo exponovaných KE/BZA počas minimálne 1 roka a 1 999 žien bolo exponovaných počas 2 rokov.

Zmiernenie príznakov nedostatku estrogénov a charakteristika krvácania

Zmiernenie príznakov menopauzy sa dosiahlo počas prvých niekoľkých týždňov liečby. V 12-týždňovej štúdii, 0,45 mg KE/20 mg BZA výrazne znížili ($p < 0,001$) počet a závažnosť návalov horúčavy v porovnaní s placebom vo 4. a 12. týždni.

V jednej štúdii bola amenorea hlásená u 97 % žien, ktoré dostali 0,45 mg KE/20 mg BZA v priebehu 10. až 12. mesiaca. Nepravidelné krvácanie a/alebo špinenie boli pozorované u 7 % žien v skupine, ktorá dostala 0,45 mg KE/20 mg BZA počas prvých 3 mesiacov liečby a u 3 % žien v priebehu 10. až 12. mesiaca.

V inej štúdii bola amenorea hlásená u 96 % žien, ktoré dostali 0,45 mg KE/20 mg BZA v priebehu 10. až 12. mesiaca. Nepravidelné krvácanie a/alebo špinenie boli pozorované u 8 % žien v skupine, ktorej dostala 0,45 mg KE/20 mg BZA počas prvých 3 mesiacov a u 4 % žien v priebehu 10. až 12. mesiaca.

Hustota tkaniva prsníkov

V priebehu 1-ročnej liečby 0,45 mg KE/20 mg BZA sa preukázali podobné zmeny v mamografickej hustote tkaniva prsníkov ako pri podaní placeba.

Riziko rakoviny prsníka

V observačnej štúdii nových používateľiek z databáz nárokov piatich veľkých poisťovní v USA s priemerným trvaním ďalšieho sledovania 22 mesiacov bola miera incidencie rakoviny prsníka u používateľiek KE/BZA 27,21/10 000 osoborokov (95 % IS: 19,91; 34,51) na základe 55 prípadov. Miera incidencie u používateľiek estrogén-progestínovej kombinovanej hormonálnej liečby bola 36,33/10 000 osoborokov (95 % IS: 30,42; 42,24) na základe 231 prípadov. Dlhodobý účinok KE/BZA na riziko rakoviny prsníka zostáva neznámy.

Riziko cievnej mozgovej príhody

V observačnej štúdii nových používateľiek z databáz nárokov piatich veľkých poisťovní v USA s priemerným trvaním ďalšieho sledovania 10 až 11 mesiacov bola miera incidencie cievnej mozgovej príhody u používateľiek KE/BZA 14,04/10 000 osoborokov (95 % IS: 1,03; 27,05) na základe 15 prípadov. Miera incidencie u používateľiek estrogén-progestínovej kombinovanej hormonálnej liečby bola 13,36/10 000 osoborokov (95 % IS: 7,11; 19,61) na základe 41 prípadov. Dlhodobý účinok KE/BZA na riziko cievnej mozgovej príhody zostáva neznámy.

Účinky na minerálnu densitu kostí (MDK)

V 1-ročnej štúdii sa pri liečbe 0,45 mg KE/20 mg BZA zistil významný rozdiel MDK v lumbálnej časti chrbtice (+ 1,52 %) oproti východiskovým hodnotám a to v 12. mesiaci v porovnaní s placebom. Táto zmena MDK bola podobná ako pri podaní samotného 20 mg bazedoxifénu (+ 1,35 %) a menšia ako bolo preukázané pri podaní 0,45 mg KE/1,5 mg medroxyprogesterónu (+ 2,58 %) v tej istej štúdii.

Staršie osoby

Z celkového počtu žien v klinických skúšaniach fázy 3, ktoré dostávali KE/20 mg BZA, bolo 2,4 % ($n = 77$) vo veku ≥ 65 rokov. Medzi ženami vo veku > 65 rokov a mladšími ženami sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti, ale nie je možné vylúčiť väčšiu citlivosť niektorých starších pacientok.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s KE/BZA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre „liečbu príznakov nedostatku estrogénov u žien po

menopauze“ (pozri časť 4.2 pre informácie o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Štúdie farmakokinetiky pri KE/BZA boli vykonané u zdravých žien po menopauze, u ktorých sa stav po menopauze vyskytoval prirodzene alebo ktoré podstúpili bilaterálnu ooforektómiu.

Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov pre KE/BZA (celkový estrón upravený na začiatku) v ustálenom stave po viacerých dávkach 0,45 mg KE/20 mg bazedoxifénu sú uvedené nižšie.

Priemerné $\pm$ ŠO farmakokinetické parametre v ustálenom stave (n = 24)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (hod)	AUC _{ss} (ng·hod/ml)
Bazedoxifén	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Celkový estrón upravený na začiatku	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Absorpcia

Po jednorazovej dávke KE/BZA sa bazedoxifén vstrebával s $t_{\max}$ približne 2 hodiny a celkový estrón upravený na začiatku s $t_{\max}$ približne 8,5 hodín. Ak sa jednorazové dávky 0,625 mg KE/20 mg BZA podali s jedlom s vysokým obsahom tuku, $C_{\max}$ bazedoxifénu nebola ovplyvnená, ale plocha pod krivkou (AUC) sa zvýšila o približne 25 %. Jedlo malo malý alebo nemalo žiadny vplyv na expozíciu KE.

KE/BZA sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla.

Po podaní len BZA sa pozorovalo lineárne zvýšenie plazmatických koncentrácií pri jednorazových dávkach od 0,5 mg až do 120 mg a viacnásobných dávkach od 1 mg do 80 mg. Absolútna biologická dostupnosť BZA je približne 6 %.

KE sú rozpustné vo vode a veľmi dobre sa vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu po uvoľnení z liekovej formy lieku. Úmernosť dávky estrogénov bola hodnotená v dvoch štúdiách KE. Zvýšenia AUC a aj $C_{\max}$ úmerné dávke sa pozorovali v rozsahu dávky od 0,3 mg do 0,625 mg KE pri celkovom (konjugovanom plus nekonjugovanom) ekviline, celkovom estróne upravenom na začiatku a nekonjugovanom estróne upravenom na začiatku.

Distribúcia

Distribúcia KE a bazedoxifénu po podaní KE/BZA sa neskúmala.

Po intravenóznom podaní 3 mg dávky len BZA je distribučný objem $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA sa vo vysokej miere (98 % - 99 %) viaže na plazmatické bielkoviny *in vitro*, ale neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (GVPH).

Distribúcia exogénnych estrogénov je podobná distribúcii endogénnych estrogénov. Estrogény sa vo veľkej miere distribuujú v tele a v cieľových orgánoch pohlavných hormónov sa vo všeobecnosti nachádzajú vo vyšších koncentráciách. Estrogény cirkulujú v krvi prevažne viazané na GVPH a albumín.

Biotransformácia

Metabolické rozloženie KE a BZA po podaní KE/BZA sa neskúmalo.

Cirkulujúce estrogény sú prítomné v dynamickej rovnováhe metabolických interkonverzií. 17 β -estradiol sa reverzibilne premieňa na estrón a obe sa môžu premieňať na estriol, ktorý predstavuje hlavný metabolit v moči. U žien po menopauze existuje výrazný podiel cirkulujúcich estrogénov vo

forme sulfátových konjugátov najmä estrónsulfátu, ktorý slúži ako cirkulujúca zásoba na tvorbu účinnejších estrogénov.

Metabolické rozdelenie bazedoxifénu u žien po menopauze bolo stanovené po perorálnom podaní 20 mg rádioaktívne označeného BZA. BZA sa u žien rozsiahlo metabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou je glukuronidácia. Evidentný je malý alebo žiadny metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je bazedoxifén-5-glukuronid. Koncentrácie tohto glukuronidu sú približne 10-násobne vyššie ako dávky nezmeneného BZA v plazme.

Eliminácia

Po jednorazovej dávke KE/BZA sa celkový estrón upravený na začiatku (predstavujúci KE) eliminuje s polčasom približne 17 hodín. BZA sa eliminuje s polčasom približne 30 hodín. Ustálené koncentrácie sa dosahujú do druhého týždňa pri podávaní jedenkrát denne.

Zložky KE, 17 β -estradiol, estrón a estriol, sa vylučujú do moču spolu s glukuronidom a sulfátovými konjugátmi.

Klírens BZA je $0,4 \pm 0,1$ l/hod/kg na základe intravenózneho podania. Primárnou cestou vylučovania rádioaktívne označeného BZA je stolica a menej ako 1 % dávky sa eliminuje močom.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Farmakokinetika KE/BZA sa nehodnotila u žien starších ako 75 rokov.

Farmakokinetika jednorazovej dávky 20 mg BZA sa v štúdií hodnotila u 26 zdravých žien po menopauze. V porovnaní so ženami vo veku 51 až 64 rokov ($n = 8$) sa u žien vo veku 65 až 74 rokov ($n = 8$) preukázalo v priemere 1,5-násobné zvýšenie AUC a u žien vo veku >75 rokov ($n = 8$) sa preukázalo 2,6-násobné zvýšenie AUC. Toto zvýšenie je s najväčšou pravdepodobnosťou možné pripísať zmenám vo funkcii pečene, ktoré súvisia s vekom.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika KE/BZA sa nehodnotila u pacientok s poruchou funkcie obličiek.

U osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) sú dostupné obmedzené klinické údaje týkajúce sa monoterapie bazedoxifénom ($n = 5$). Týmto osobám sa podávala jednorazová dávka 20 mg BZA. Močom sa vylučujú zanedbateľné (<1 %) množstvá BZA. Preukázalo sa, že porucha funkcie obličiek má malý alebo nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku bazedoxifénu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika KE/BZA sa nehodnotila u žien s poruchou funkcie pečene.

Rozloženie jednorazovej dávky 20 mg bazedoxifénu bolo porovnávané u žien s poruchou funkcie pečene (skupina A podľa Childa-Pugha [$n = 6$], B [$n = 6$] a C [$n = 6$]) a u osôb s normálnou funkciou pečene ($n = 18$). U žien s poruchou funkcie pečene sa preukázalo v priemere 4,3-násobné zvýšenie AUC v porovnaní so ženami v kontrolnej skupine. Bezpečnosť a účinnosť u žien s nedostatočnosťou pečene sa ďalej nehodnotili. Používanie KE/BZA je v tejto populácii kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Vo farmakokinetickej štúdií ($n=24$) sa ukázalo, že BMI má len veľmi malý vplyv na systémovú expozíciu KE a BZA.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity, mutagenity a narušenej fertility sa s KE/BZA nevykonali. Nasledujúce údaje sú založené na zisteniach v štúdiách s bazedoxifénom.

V 6-mesačných štúdiách karcinogenity u transgenických myši sa objavil zvýšený výskyt benígnych nádorov granulóznych buniek ovárií u samíc myši, ktorým sa podávalo 150 alebo 500 mg/kg/deň. Systémová expozícia (AUC) basedoxifénu v týchto skupinách bola 35- až 69-násobkom expozície u žien po menopauze, ktorým sa podávalo 20 mg/deň počas 14 dní.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt benígnych nádorov granulóznych buniek u samíc potkana pri koncentráciách 0,03 % a 0,1 % prítomných v potrave. Systémová expozícia (AUC) basedoxifénu v týchto skupinách bola 2,6- až 6,6-násobkom expozície u žien po menopauze, ktorým sa podávalo 20 mg/deň počas 14 dní.

Pozorovanie benígnych nádorov granulóznych buniek ovárií u samíc myši a potkana, ktorým bol podávaný basedoxifén, je skupinovým účinkom SMER, ktorý súvisí s ich farmakologickými vlastnosťami u hlodavcov pri ich liečbe počas ich reprodukčného života, kedy sú ich ovária funkčné a reagujú na stimuláciu hormónmi.

Basedoxifén vyvolával nefropatie (kortikomedulárnu nefrokalcinózu a zosilnenú, spontánnu, chronickú progresívnu nefropatiu) špecifické pre samcov potkanov a asociované adenómy a karcinómy pri 0,05- až 4-násobných mierach expozície a pri dávkových mierach na základe povrchovej plochy (mg/m^2), čo predstavuje približne 0,6- až 22-násobok klinickej dávky 20 mg. Tieto zistenia sa považujú za špecifické pre potkany a pravdepodobne nie sú relevantné pre ľudí. Karcinómy obličkových buniek sa pozorovali v 18-mesačnej štúdii účinnosti na kostné tkanivo u starých ovariektomizovaných makakov pri 0,05 až 16,3-násobných mierach expozície a pri dávkovacích mierach na základe povrchovej plochy (mg/m^2), čo predstavuje približne 0,2- až 24-násobok klinickej dávky 20 mg. O týchto nádoroch je známe, že k nim dochádza u starých nehumánných primátov a sú považované za spontánne u starých opíc a za irelevantné pre ľudí.

BZA nebol genotoxický ani mutagénny v sérii testov vrátane testu bakteriálnej reverznej mutácie *in vitro*, testu následnej mutácie buniek cicavcov v mieste tymidínkinázy (TK+/-) v bunkách lymfómu myši L5178Y *in vitro*, testu chromozomálnych aberácií *in vitro* na ováriálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO) a v teste mikronukleusu myši *in vivo*.

Štúdie reprodukčnej toxicity a narušenia fertility s KE/BZA sa nevykonali. Nasledujúce údaje sú založené na zisteniach v štúdiách s BZA.

V štúdiách BZA u králiku sa objavil potrat a zvýšený výskyt anomálie srdca (defekt komorovej priehradky) a kostrového systému (oneskorenie osifikácie, zdeformované alebo pokrivené kosti, primárne chrbtice a lebky) u plodov pri podávaní dávok $\geq 0,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{deň}$ (1,5-násobok expozície u ľudí) toxických pre matky. Liečba BZA v dávkovaní $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{deň}$ ($\geq 0,4$ -násobok dávky u ľudí na základe plochy povrchu tela) viedla k zníženému počtu živých plodov a/alebo k zníženiam telesnej hmotnosti plodov. Nepozorovali sa žiadne anomálie týkajúce vývinu plodu.

Samiciam potkana sa podávali denné dávky 0,3 až 30 mg/kg (0,15- až 14,6-násobok dávky u ľudí na základe plochy povrchu tela, mg/m^2 [dávkovanie 20 mg/kg u ľudí je $12,3 \text{ mg}/\text{m}^2$]) pred a počas párenia s neliečenými samcami. Vo všetkých skupinách samíc liečených basedoxifénom bol nežiaduco ovplyvnený estrálny cyklus a fertilita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety s konjugovanými estrogénmi

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Prášková celulóza
Hypromelóza 2208 (100 000 mPa.s) (E464)
Magnéziumstearát
Fosforečnan vápenatý

Obal vnútornej náplne

Sacharóza
Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza
Hypromelóza 2910 (6 mPa.s) (E464)
Hypromelóza 2910 (15 mPa.s) (E464)
Makrogol (400)

Aktívny obal bazedoxifénu

Sacharóza
Hypromelóza 2910 (3 mPa.s) (E464)
Monopalmitát sacharózy
Kyselina askorbová

Farebný obal

Hypromelóza 2910 (6 mPa.s) (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (400)
Červený oxid železitý (E172)

Číry obal

Hydroxyetylcelulóza
Povidón (E1201)
Polydextróza (E1200) (obsahuje glukózu a sorbitol)
Tekutý maltitol
Poloxamér 188

Farba potlače

Čierny oxid železitý (E172)
Propylénglykol (E1520)
Hypromelóza 2910 (6 mPa.s)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení vrečka s blistrom použite do 60 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Aclar/PVC blistrové balenia obsahujúce 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním. Každé blistrové balenie je uzavreté v blistrovom vrečku z hliníkovej fólie s absorbérom kyslíka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/960/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TYKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
konjugované estrogény/bazedoxifén

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogénov a bazedoxifén acetát zodpovedajúci 20 mg bazedoxifénu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: laktózu, sacharózu, polydextróza a tekutý maltitol. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tabletu prehltajte celú.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení vrečka s blistrom použite do 60 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/960/001 28 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

VRECKO S BLISTROM

1. NÁZOV LIEKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
konjugované estrogény/bazedoxifén

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogénov a bazedoxifén acetát zodpovedajúci 20 mg bazedoxifénu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: laktózu, sacharózu, polydextróza a tekutý maltitol. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tabletu prehltajte celú.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení vrečka s blistrom použite do 60 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/960/001 28 tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
konjugované estrogény/bazedoxifén

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním konjugované estrogény/bazedoxifén

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľku. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je DUAVIVE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DUAVIVE
3. Ako užívať DUAVIVE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DUAVIVE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je DUAVIVE a na čo sa používa

DUAVIVE je liek, ktorý obsahuje dve liečivá nazývané konjugované estrogény a bazedoxifén. Konjugované estrogény sú liečivom, ktoré patrí do skupiny liečiv nazývaných hormonálna substitučná liečba (HSL). Bazedoxifén patrí do skupiny nehormonálnych liečiv nazývaných selektívne modulátory estrogénových receptorov (SMER).

DUAVIVE sa používa u žien po menopauze, ktoré stále majú maternicu a počas posledných 12 mesiacov nemali prirodzenú menštruáciu.

DUAVIVE sa používa na:

Zmiernenie príznakov vyskytujúcich sa po menopauze

Počas menopauzy sa množstvo estrogénu tvoreného v tele ženy znižuje. Môže to spôsobiť príznaky, ako napr. sčervenanie tváre, krku alebo hrudníka („návaly horúčavy“). DUAVIVE zmierňuje tieto príznaky po menopauze. Tento liek vám predpíše len v prípade, ak vám vaše príznaky vážne zhoršujú váš každodenný život a váš lekár určí, že pre vás nie je vhodná iná HSL.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DUAVIVE

Zdravotný stav v minulosti a pravidelné kontroly

Užívanie DUAVIVE predstavuje riziká, ktoré je potrebné zvážiť pri rozhodovaní, či liek začať užívať, alebo či v jeho užívaní pokračovať.

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou DUAVIVE u žien v období predčasnej menopauzy (z dôvodu zlyhania funkcie alebo operácie vaječníkov).

Predtým, ako začnete užívať tento liek, váš lekár sa vás opýta na váš zdravotný stav a zdravotný stav vašej rodiny v minulosti. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že urobí telesnú prehliadku. Ak je to nevyhnutné alebo ak máte akékoľvek osobitné obavy, táto prehliadka môže zahŕňať vyšetrenie vašich prsníkov a/alebo vnútorné vyšetrenie. Ak máte akékoľvek zdravotné problémy alebo ochorenia, povedzte to svojmu lekárovi.

Keď začnete užívať tento liek, musíte navštevovať vášho lekára kvôli pravidelným kontrolám (minimálne raz ročne). Počas týchto kontrol sa porozprávajte s vaším lekárom o prínosoch a rizikách pokračovania užívania DUAVIVE. Odporúča sa, aby ste:

- pravidelne chodili na vyšetrenie prsníkov a vyšetrenia steru krčka maternice, podľa odporúčania vášho lekára.
- si pravidelne vyšetrovali svoje prsníky pre akékoľvek zmeny, ako je napr. priehlbinka v pokožke, zmeny bradavky alebo hrčky, ktoré môžete vidieť alebo cítiť.

Neužívajte DUAVIVE

- ak ste alergická na konjugované estrogény, bazedoxifén alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte alebo ste niekedy mali rakovinu prsníka alebo ak existuje podozrenie, že ju máte.
- ak máte alebo ste mali rakovinu, ktorá bola citlivá na estrogény, ako je napr. rakovina sliznice maternice (endometrium) alebo ak existuje podozrenie, že ju máte.
- ak ste v nedávnej minulosti mali akékoľvek nevysvetliteľné krvácanie z pošvy.
- ak máte nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria), ktoré sa nelieči.
- ak máte alebo ste niekedy mali krvnú zrazeninu v žile (trombóza), ako napr. v nohách (hlboká žilová trombóza), v pľúcach (pľúcna embólia) alebo v očiach (trombóza sietnicovej žily).
- ak máte poruchu zrážania krvi (ako je napr. nedostatočnosť proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu).
- ak máte alebo ste v nedávnej minulosti mali ochorenie spôsobené krvnou zrazeninou v tepnách, ako je napr. srdcový infarkt, cievna mozgová príhoda alebo angína.
- ak máte alebo ste niekedy mali ochorenie pečene a výsledky vyšetrení funkcie vašej pečene sa nevrátili na pôvodné hodnoty.
- ak ste tehotná alebo stále môžete otehotnieť alebo ak dojčíte.
- ak máte zriedkavú poruchu krvi nazývanú porfýria, ktorá sa v rodinách dedí (je dedičná).

Ak si nie ste istá ktorýmkoľvek z vyššie uvedených bodov, **porozprávajte sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak sa ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov u vás objaví počas užívania tohto lieku po prvýkrát, ihneď ho prestaňte užívať a okamžite sa poraďte so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek sa obráťte na svojho lekára, ak ste niekedy mali ktorýkoľvek z nasledujúcich problémov, pretože sa môže opäť vyskytnúť alebo zhoršiť počas liečby DUAVIVE. Ak to tak je, svojho lekára musíte navštevovať kvôli častejším kontrolám, ak ste niekedy mali:

- nezhubný nádor v stene vašej maternice,
- prerastanie sliznice maternice mimo vašej maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast sliznice maternice v minulosti (hyperplázia endometria),
- zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín (pozri „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“),
- zvýšené riziko vzniku rakoviny citlivej na estrogény (napríklad, ak matka, sestra alebo stará matka mala rakovinu prsníka),
- vysoký krvný tlak,
- porucha pečene, ako je napr. nezhubný nádor pečene,
- cukrovka,
- žľzníkové kamene,
- migréna alebo silné bolesti hlavy,

- zriedkavé ochorenie imunitného systému, ktoré postihuje viacero orgánov v tele (systémový lupus erytematózus, SLE),
- záchvaty (epilepsia),
- astma,
- ochorenie postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza),
- vysoká hladina tuku vo vašej krvi (triglyceridy),
- zadržiavanie tekutín z dôvodu problémov so srdcom alebo obličkami.

Prestaňte užívať DUAVIVE a okamžite navštívte lekára

Ak spozorujete:

- objavenie ktoréhokoľvek zo stavov uvedených v časti „Neužívajte DUAVIVE“,
- zožltnutie vašej kože alebo očných bielkov (žltáčka). Môžu to byť prejavy ochorenia pečene.
- vysoké zvýšenie krvného tlaku (príznakmi môžu byť bolesť hlavy, únava, závrat),
- bolesti hlavy podobné migréne, ktoré sa vyskytli prvý krát,
- ak otehotníte,
- objavia sa u vás prejavy krvnej zrazeniny, ako je napr. bolestivý opuch a začervenanie nôh, náhla bolesť hrudníka alebo ťažkosti s dýchaním. Viac informácií si pozrite v časti „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“.

DUAVIVE a rakovina

Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)

Tento liek obsahuje konjugované estrogény a bazedoxifén a používa sa na liečbu žien s maternicou.

Ak užívate DUAVIVE neužívajte ďalšie estrogény, pretože to môže zvýšiť riziko hyperplázie endometria.

Ak máte akékoľvek nevysvetliteľné krvácanie z pošvy, **musíte kontaktovať svojho lekára hneď, ako to bude možné.**

Rakovina prsníka

Údaje dokazujú, že užívanie hormonálnej substitučnej liečby (HSL) obsahujúcej len estrogény, zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsníka. Osobitné riziko závisí od dĺžky používania HSL. Ďalšie riziko sa prejaví v priebehu 3 rokov používania. Po ukončení HSL sa zvýšené riziko časom zníži, môže však pretrvávať 10 rokov alebo viac, ak ste HSL používali dlhšie ako 5 rokov.

Účinok DUAVIVE na riziko vzniku rakoviny prsníka by mohol byť v rovnakom rozsahu ako pri estrogén-progestínovej kombinovanej HSL.

Pravidelne si vyšetrujte svoje prsníky. Navštívte svojho lekára hneď ako to bude možné, ak spozorujete zmeny, ako je napr.

- priehlbinka v pokožke,
- zmeny bradavky,
- akékoľvek hrčky, ktoré môžete vidieť alebo cítiť.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je zriedkavá, oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Užívanie HSL obsahujúcej len estrogény sa spája s mierne zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov.

Riziko rakoviny vaječníkov sa vekom mení. Napríklad u žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priemere 2 z 2000 žien diagnostikovaná rakovina vaječníkov v priebehu 5 rokov. U žien užívajúcich HSL počas 5 rokov sa vyskytnú približne 3 prípady na 2000 užívateľiek (teda približne o 1 prípad navyše). Ak máte akékoľvek obavy, obráťte sa na svojho lekára.

Účinok DUAVIVE na riziko vzniku rakoviny vaječníkov je neznámy.

DUAVIVE a vaše srdce alebo krvný obeh

Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)

DUAVIVE môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín.

Samotná liečba obsahujúca len estrogény a monoterapia bazedoxifénom zvyšujú riziko vzniku krvných zrazenín v žilách (nazýva sa tiež hlboká žilová trombóza alebo HŽT), najmä počas prvého roka užívania týchto liečiv.

Krvné zrazeniny môžu byť závažné, a ak jedna prejde do pľúc, môže spôsobiť bolesť hrudníka, dýchavičnosť, kolaps a dokonca smrť.

Keďže je so zvyšujúcim sa vekom pravdepodobnejšie, že sa u vás objaví krvná zrazenina vo vašich žilách, okamžite informujte svojho lekára:

- ak nie ste schopní chodiť dlhý čas z dôvodu rozsiahlej operácie, poranenia alebo ochorenia (pozri tiež časť 3., ak potrebujete operáciu),
- ak máte závažnú nadváhu (BMI >30 kg/m²),
- ak máte akýkoľvek problém so zrážaním krvi, ktorý je potrebné dlhodobo liečiť liečivom používaným na prevenciu krvných zrazenín,
- ak niekto z vašich blízkych príbuzných má krvné zrazeniny v nohách, pľúcach alebo iných orgánoch,
- ak máte systémový lupus erytematózus (SLE),
- ak máte rakovinu.

Ak sa vás ktorýkoľvek z týchto stavov týka, porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako užijete tento liek.

Ochorenie srdca (srdcový infarkt)

Neexistuje žiaden dôkaz o tom, že HSL zabráni srdcovému infarktu. Z randomizovaných, kontrolovaných údajov sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vzniku ischemickej choroby srdca u žien po hysterektómii, ktorých liečba obsahovala len estrogény.

Cievna mozgová príhoda

Riziko vzniku cievnej mozgovej príhody je 1,5-násobne vyššie u užívateľov HSL v porovnaní s tými, ktorí HSL neužívajú. Počet osobitných prípadov vzniku cievnej mozgovej príhody z dôvodu užívania HSL s vekom stúpa.

U žien približne v 50. roku, ktoré neužívajú HSL sa očakáva, že 8 žien z 1000 pravdepodobne dostane cievnu mozgovú príhodu v období 5 rokov. U žien približne v 50. roku, ktoré užívajú HSL sa očakáva, že 11 žien z 1000 pravdepodobne dostane cievnu mozgovú príhodu v období 5 rokov (teda o 3 prípady viac).

Účinok DUAVIVE na riziko vzniku cievnej mozgovej príhody by mohol byť v rovnakom rozsahu ako pri estrogén-progestínovej kombinovanej HSL.

Ďalšie faktory, ktoré zvyšujú riziko výskytu cievnej mozgovej príhody zahŕňajú:

- narastajúci vek,
- vysoký krvný tlak,
- fajčenie,
- konzumácia príliš veľkého množstva alkoholu,
- nepravidelný tlkot srdca.

Ak máte podstúpiť operáciu

Povedzte svojmu chirurgovi o tom, že užívate DUAVIVE, ak plánujete podstúpiť operáciu. Môže byť potrebné, aby ste prestali užívať DUAVIVE počas 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko vzniku krvnej zrazeniny (pozri časť 2, Krvné zrazeniny v žilách). Opýtajte sa svojho lekára, kedy môžete tento liek opäť začať užívať.

Ak máte pochybnosti, porozprávajte sa so svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Iné stavy

Váš lekár vás musí sledovať, ak sa u vás vyskytuje ktorýkoľvek z nasledujúcich prípadov:

- problémy s obličkami,
- vopred prítomná vysoká hladina tuku vo vašej krvi (triglyceridy),
- problémy s pečeňou,
- astma,
- záchvaty (epilepsia),
- migréna,
- systémový lupus erytematózus (SLE - zriedkavé ochorenie imunitného systému, ktoré postihuje viacero orgánov tela),
- zadržiavanie tekutín.

Liečba estrogénmi nezabráni strate pamäti. Existujú určité dôkazy týkajúce sa zvýšeného rizika straty pamäti u žien, ktoré po 65. roku začali užívať liečbu estrogénmi. Poradte sa so svojím lekárom.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na používanie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a DUAVIVE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu narušovať účinok lieku DUAVIVE. To by mohlo spôsobiť nepravidelné krvácanie. Týka sa to nasledujúcich liekov:

- lieky na epilepsiu (ako sú fenobarbital, fenytoín a karbamazepín);
- lieky na tuberkulózu (ako sú rifampicín, rifabutín);
- lieky na HIV infekciu (ako sú nevirapín, efavirenz, ritonavir a nelfinavir);
- rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

DUAVIVE môže ovplyvniť účinok niektorých iných liekov:

- liek na epilepsiu (lamotrigín), čo by mohlo spôsobiť častejšie záchvaty.

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek užívajú len ženy po menopauze. Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, neužívajte tento liek. Ak dojčíte, neužívajte tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

DUAVIVE má zanedbateľný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Ak sa po užití tohto lieku cítite ospalo, vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

Pri bazedoxiféne, ktorý je zložkou tohto lieku, sa hlásilo, že spôsobuje problémy so zrakom, ako je napr. rozmazané videnie. Ak to nastane, vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov dovtedy, kým vám váš lekár nepovie, že je to bezpečné.

DUAVIVE obsahuje laktózu, sacharózu, tekutý maltitol, glukózu a sorbitol

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek v každej tablete obsahuje 0,0088 mg sorbitolu.

3. Ako užívať DUAVIVE

Váš lekár sa vám bude snažiť predpísať najnižšiu dávku na liečbu vašich príznakov na tak dlho, ako to bude potrebné. Ak si myslíte, že je dávka príliš silná alebo že nie je dostatočne silná, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne.

Tabletu prehltajte celú a zapite pohárom vody.

Tabletu môžete užiť kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez neho, odporúča sa však, aby ste ju užívali v rovnakom čase každý deň, pretože vám to pomôže zapamätať si, že máte užiť váš liek.

Vždy užívajte tento liek presne tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Aby tento liek účinkoval, musí sa užívať denne podľa predpisu.

Ak užijete viac DUAVIVE, ako máte

Kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete príliš veľa tabliet, môže sa u vás vyskytnúť nauzea (nevoľnosť) alebo vracanie. Môže sa u vás vyskytnúť citlivosť prsníkov, závrat, bolesť brucha, ospalosť/únava alebo sa môže objaviť krátkodobé krvácanie z pošvy.

Ak zabudnete užiť DUAVIVE

Ak zabudnete užiť tabletu, užite ju hneď ako si spomeniete. Ak je už však čas na užitie vašej ďalšej tablety, zabudnutú tabletu vynechajte a užite len vašu ďalšiu plánovanú tabletu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať DUAVIVE

Ak sa rozhodnete, že prestanete užívať tento liek pred ukončením predpísaného cyklu liečby, musíte sa najprv porozprávať so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať DUAVIVE a okamžite navštívte lekára:

Menej časté: môžu postihovať 1 zo 100 osôb

- ak začnete mávať bolesti hlavy podobné migréne alebo silné bolesti hlavy.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- prejavy krvnej zrazeniny, ako napr. bolestivý opuch a začervenanie nôh, náhla bolesť hrudníka alebo ťažkosti s dýchaním.
- prejavy krvnej zrazeniny v oku (retinálna žila), ako jednostranná porucha videnia vrátane straty zraku, bolesti a opuchu, najmä ak je nástup náhly.
- závažná alergická reakcia - príznaky môžu zahŕňať náhly sipot a bolesť alebo zvieravý pocit v hrudníku, opuch očných viečok, tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním, kolaps.
- opuch očí, nosa, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním, závažný závrat alebo mdlobu, kožnú vyrážku (príznaky angioedému).
- príznaky zápalu podžalúdkovej žľazy, ktoré môžu zahŕňať bolesť v hornej časti brucha, ktorá sa môže šíriť do vášho chrbta, sprevádzané nafúknutím brucha, horúčkou, nevoľnosťou a vracaním.
- náhly vznik bolesti brucha a vylučovanie jasno červenej krvi do stolice s hnačkou alebo bez nej z dôvodu náhleho upchatia tepny zásobujúcej črevá (ischemická kolitída).
- srdcový infarkt - príznaky budú zvyčajne zahŕňať bolesť, vrátane bolesti hrudníka, ktorá sa šíri do čeluste, krku a hornej časti ramena. Okrem bolesti sa môžete spotiť, pociťovať dýchavičnosť, únavu, nevoľnosť a slabosť.

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- veľké zvýšenie krvného tlaku (príznakmi môžu byť bolesť hlavy, únava, závrat).
- multiformný erytém: príznaky môžu zahŕňať kožnú vyrážku s ružovočervenými flakmi najmä na dlaniach rúk a chodidlách nôh s možnou tvorbou pľuzgierov. Môžu sa vám tiež tvoriť vriedky v ústach, očiach alebo na pohlavných orgánoch a môžete mať horúčku.

Neznáme: frekvencia je neznáma z dostupných údajov

- iné očné reakcie (videnie iskier alebo zábleskov svetla, zúženie zorného poľa a opuch oka alebo očného viečka).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť brucha (bolesť žalúdka).

Časté: môžu postihovať 1 z 10 osôb

- svalové kŕče (vrátane kŕčov v nohách),
- zápcha,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- kandidóza (kvasinková infekcia pošvy),
- zvýšené hladiny vašich triglyceridov (tukové látky v krvi).

Menej časté: môžu postihovať 1 zo 100 osôb

- ochorenie žlčníka (napr. žlčníkového kamene, zápal žlčníka (cholecystitída)).

Nasledujúce vedľajšie účinky sa pozorovali pri užívaní buď konjugovaných estrogénov a/alebo len bazedoxifénu (liečivá tohto lieku) a môžu sa objaviť aj pri tomto lieku:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- návaly horúčavy,
- svalové kŕče,
- viditeľný opuch tváre, rúk, nôh, chodidiel alebo členkov (periférny edém),

Časté: môžu postihovať 1 z 10 osôb

- bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, opuchnuté prsníky,
- výtok z bradaviek,
- bolesť kĺbov,
- alopecia (vypadávanie vlasov),
- zmeny telesnej hmotnosti (zvýšenie alebo úbytok),
- zvýšené hladiny enzýmov v pečeni (stanovené pri bežných vyšetreniach funkcie pečene),
- suchosť v ústach,
- ospalosť,
- žihľavka (urtikária),
- vyrážka,
- svrbenie.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zápal pošvy,
- výtok z pošvy,
- narušenie povrchu krčka maternice, zistené pri lekárskej prehliadke,
- krvná zrazenina v žilách na nohe,
- krvná zrazenina v pľúcach,
- krvná zrazenina v žile na zadnej strane oka (retinálna žila), ktorá môže viesť k strate zraku
- nauzea (pocit nevoľnosti),
- bolesť hlavy,
- migréna,
- závrat,
- zmeny nálady,
- pocit nervozity,
- depresia,
- strata pamäti (demencia),
- zmeny sexuálnej aktivity (zvýšené alebo znížené libido),
- zmena zafarbenia kože na tvári alebo iných častiach tela,
- zvýšený rast ochlpenia,
- ťažkosti s používaním kontaktných šošoviek.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- bolesť panvy,
- zmeny v tkanive prsníkov,
- vracanie,
- pocit podráždenosti,
- účinok na spôsob kontroly hladiny vášho cukru (glukózy) v krvi vrátane zvýšených hladín glukózy v krvi,
- zhoršenie astmy,
- zhoršenie epilepsie (kŕčov),
- rast nezhubného meningiómu, čo je nerakovinový nádor blán okolo mozgu alebo miechy.

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- bolestivé červené hrčky na koži,
- zhoršenie chorey (existujúce neurologické ochorenie charakteristické samovoľnými krčovitými pohybmi tela),
- zväčšenie hepatálneho hemangiómu, čo je nezhubný (nerakovinový) nádor pečene,
- nízke hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia); často nebudú prítomné žiadne príznaky, ktoré by naznačovali, že hladina vápnika vo vašej krvi je nízka, ale ak je hypokalcémia závažná, môžete sa cítiť ospalo, celkovo sa cítiť zle, pociťovať depresiu a pociťovať nedostatok tekutín. Toto môže byť sprevádzané bolesťou kostí a bolesťou brucha. Môžu sa objaviť obličkové kamene a môžu spôsobiť silnú bolesť v strednej časti chrbta (obličková kolika),
- zhoršenie porfýrie, čo je zriedkavá porucha, ktorá sa v rodinách dedí (je zdedená).

Neznáme: časť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- palpitácie (uvedomovanie si búšenia srdca),
- suché oko, bolesť oka, znížená zraková ostrosť, zrakové postihnutie, blefarospasmus (abnormálne, mimovoľné žmurkanie alebo sťahy očných viečok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať DUAVIVE

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vrečka s blistrom použite do 60 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo DUAVIVE obsahuje

Liečivami sú konjugované estrogény a bazedoxifén. Každá tableta obsahuje 0,45 mg konjugovaných estrogénov a bazedoxifén acetát zodpovedajúci 20 mg bazedoxifénu.

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, sacharóza, monopalmitát sacharózy, polydextróza (E1200, obsahuje glukózu a sorbitol) a tekutý maltitol (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, prášková celulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, magnéziumstearát, kyselina askorbová, hypromelóza (E464), povidón (E1201), poloxamér 188, fosforečnan vápenatý, oxid titaničitý (E171), makrogol (400), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) a propylénglykol (E1520).

Ako vyzerá DUAVIVE a obsah balenia

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tableta s riadeným uvoľňovaním je ružová oválna tableta s označením „0,45/20“ na jednej strane.

Tablety s riadeným uvoľňovaním sa dodávajú v PVC/Aclar/PVC blistrových baleniach obsahujúcich 28 tabliet. Každé blistrové balenie je uzavreté v blistrovom vrecku z hliníkovej fólie s absorbérom kyslíka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf

Simi: +354 540 8000

Italia

Organon Italia S.r.l.

Tel: +39 06 90259059

Κύπρος

Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.

Τηλ: +357 22 817690

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<https://www.ema.europa.eu>.