

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 żyłnej 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 żyłnej 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentek poddanych zabiegom chirurgicznym, należy rozważyć stosowanie środków profilaktycznych w celu zapobieżenia żyłnej 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 wznawiać 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 żyłnej 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 żyłnej 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 ekwivalenty) 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W badaniu dotyczącym zastosowania bazedoksyfenu w leczeniu osteoporozy (średnia -wieku = 66,5 roku) częstość występowania żylnej 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 żylnej 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 żylnej 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 żylnej 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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, siarczan 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 receptoru estrogenowego 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 niedokrwiennego 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 niedokrwiennego 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 nieznan.

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 formulacji 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 wydalane 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 wydalane 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 wydalane 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 transgeniczných, 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/m^2) 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 jawajskich 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 naczelnich 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 razy 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 mikrokryształiczna
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hypromeloza 2910 (15 mPa•s) (E464)
Makrogol (400)

Aktywna powłoka bazedoksyfenu

Sacharoza
Hypromeloza 2910 (3 mPa•s) (E464)
Sacharozy monopolmitynian
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

02.05.2024

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