

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține estrogeni conjugați 0,45 mg și acetat de bazedoxifenă, echivalent cu bazedoxifenă 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține sucroză 96,9 mg (include sucroză 0,7 mg sub formă de monopalmitat de sucroză), lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 62,9 mg, maltitol lichid 0,2 mg, glucoză 0,0176 mg și sorbitol 0,0088 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată.

Comprimat cu eliberare modificată, de culoare roz, de formă ovală, cu lungimea de 12 mm, inscripționat pe o față cu „0.45/20”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DUAVIVE este indicat pentru tratamentul simptomelor deficitului de estrogeni la femeile aflate în postmenopauză (la cel puțin 12 luni de la ultima menstruație), la care nu s-a efectuat histerectomie, pentru care nu este adecvat tratamentul prin terapie pe bază de progestogeni.

Experiența în tratarea femeilor cu vârsta peste 65 ani este limitată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru inițierea și continuarea tratamentului simptomelor postmenopauză, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată este de 0,45 mg estrogeni conjugați (EC) și 20 mg bazedoxifenă (BZA), sub forma unui singur comprimat administrat pe cale orală, o dată pe zi.

În cazul în care este omisă administrarea unui comprimat, acesta trebuie administrat imediat după ce pacienta își amintește. Tratamentul trebuie continuat apoi ca și înainte. În cazul în care este omisă administrarea mai multor comprimate, trebuie administrat numai ultimul comprimat uitat; pacienta nu trebuie să utilizeze o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnice

EC/BZA nu a fost studiat la femeile cu vârsta peste 75 ani. Pe baza datelor disponibile, nu sunt necesare ajustări ale dozelor în funcție de vârstă (vezi pct.5.2). Experiența în tratarea femeilor cu

vârsta peste 65 ani este limitată.

Insuficiență renală

Farmacocinetica combinației EC/BZA nu a fost evaluată la paciențele cu insuficiență renală. Prin urmare, administrarea la această grupă de pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea combinației EC/BZA nu au fost evaluate la paciențele cu insuficiență hepatică. Administrarea la această grupă de pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

EC/BZA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

EC/BZA poate fi administrat în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Cancer mamar diagnosticat, suspectat sau în antecedente.
- Tumori maligne estrogeno-dependente diagnosticate, în antecedente sau suspectate (de exemplu, cancer de endometru).
- Hemoragii genitale pentru care nu s-a stabilit diagnosticul etiologic.
- Hiperplazie endometrială netratată.
- Trombembolism venos activ sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboză venoasă retiniană).
- Afecțiuni trombofilice diagnosticate (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină, vezi pct. 4.4).
- Afecțiuni tromboembolice arteriale active sau în antecedente (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral).
- Afecțiuni hepatice acute sau antecedente de afecțiuni hepatice, atât timp cât valorile testelor funcționale hepatice nu au revenit la normal.
- EC/BZA nu trebuie administrat femeilor aflate în perioada fertilă sau femeilor care alăptează (vezi pct. 4.6 și 5.3).
- Porfirie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru tratamentul simptomelor postmenopauză, tratamentul cu EC/BZA trebuie inițiat numai pentru simptomele care influențează negativ calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie realizată o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor cel puțin o dată pe an, iar tratamentul trebuie continuat numai atât timp cât beneficiile depășesc riscurile.

Femeile cărora le este administrat EC/BZA nu trebuie să utilizeze progestogeni, alți estrogeni sau modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE).

DUAVIVE (EC/BZA) nu a fost studiat în tratamentul menopauzei premature.

Examinare medicală/monitorizare

Înainte de inițierea sau reinstituirea tratamentului cu EC/BZA, trebuie efectuată o anamneză completă referitoare la antecedentele personale și heredocolaterale. Examinarea fizică (inclusiv examenul ginecologic și al sânilor) trebuie să țină cont de acest lucru și de contraindicațiile și precauțiile pentru utilizare. În timpul tratamentului, sunt recomandate controale periodice a căror frecvență și natură trebuie adaptate individual. Femeile trebuie sfătuite să raporteze medicului sau asistentei medicale modificările apărute la nivelul sânilor (vezi mai jos „Cancerul mamar”). Investigațiile, inclusiv metodele imagistice adecvate, de exemplu, mamografia, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening curente acceptate, adaptate necesităților clinice individuale.

Afecțiuni care necesită supraveghere

În cazul în care una dintre următoarele afecțiuni este prezentă, a apărut anterior și/sau s-a agravat în timpul sarcinii sau a tratamentului hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată îndeaproape. Trebuie să se țină cont de faptul că aceste afecțiuni pot reapărea sau se pot agrava în timpul tratamentului cu EC/BZA, în special:

- Leiomiom (fibrom uterin) sau endometrioză
- Factori de risc pentru afecțiuni tromboembolice (vezi mai jos)
- Factori de risc pentru tumori estrogeno-dependente, de exemplu, rude de gradul întâi cu cancer mamar
- Hipertensiune arterială
- Afecțiuni hepatice (de exemplu, adenom hepatic)
- Diabet zaharat cu sau fără implicare vasculară
- Litiază biliară
- Migrenă sau cefalee (severă)
- Lupus eritematos sistemic
- Antecedente de hiperplazie endometrială (vezi mai jos)
- Epilepsie
- Astm bronșic
- Otoscleroză

Motive pentru întreruperea imediată a tratamentului

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care este descoperită o contraindicație (de exemplu, tromboembolism venos, accident vascular cerebral, sarcină) și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorare a funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Debut de novo al unei cefalee de tip migrenă

Hiperplazie și carcinom endometrial

La femeile care au uter intact, administrarea estrogenilor în monoterapie pe perioade lungi crește riscul hiperplaziei și al carcinomului endometrial. Creșterea raportată a riscului de cancer endometrial la persoanele tratate cu estrogeni în monoterapie variază de la 2 până la 12 ori mai mult, în comparație cu persoanele care nu sunt tratate cu estrogeni, în funcție de durata tratamentului și de doza de estrogeni. După oprirea tratamentului, riscul poate rămâne crescut timp de cel puțin 10 ani. Femeile cărora le este administrat EC/BZA nu trebuie să utilizeze și alți estrogeni, deoarece acest lucru poate crește riscul de hiperplazie endometrială și carcinom endometrial.

Adăugarea de bazedoxifenă în compoziția EC/BZA reduce riscul de hiperplazie endometrială, care poate fi precursor al carcinomului endometrial.

În timpul tratamentului pot apărea metroragii sau sângerări minore. Dacă apar metroragii sau sângerări minore după o perioadă de tratament sau acestea continuă după întreruperea tratamentului, trebuie

investigată cauza, inclusiv prin biopsie endometrială, pentru a exclude o afecțiune endometrială malignă.

Cancer mamar

Dovezile generale demonstrează un risc crescut de cancer mamar la femeile tratate cu TSH cu estrogen în monoterapie, risc care depinde de durata administrării TSH.

Studiul Women's Health Initiative (WHI) a concluzionat că nu există o creștere a riscului de cancer mamar la femeile histerectomizate tratate cu estrogeni în monoterapie.

Studiile observaționale au raportat cel mai adesea o ușoară creștere a riscului de cancer mamar diagnosticat la pacientele tratate cu estrogen în monoterapie, care este mai mic decât cel raportat la femeile tratate cu combinații de estrogeni-progesteron (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obținute dintr-o metaanaliză amplă au demonstrat că, după întreruperea tratamentului, riscul crescut se va reduce în timp, iar timpul necesar pentru a reveni la valoarea inițială depinde de durata utilizării anterioare a TSH. Când TSH a fost administrată mai mult de 5 ani, riscul poate persista 10 ani sau mai mult.

Un studiu observațional cu timp mediu de monitorizare de 22 de luni a demonstrat că riscul de cancer mamar în cadrul utilizatorilor de EC/BZA ar putea fi în același interval ca în cadrul utilizatorilor tratamentului hormonal combinat estrogen-progestin. Efectul pe termen lung al EC/BZA asupra riscului de cancer mamar rămâne necunoscut (vezi pct. 5.1).

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este mult mai rar decât cancerul mamar.

Dovezile epidemiologice provenite de la o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care iau terapie de substituție hormonală (TSH) cu estrogen în monoterapie, risc care devine evident în cel mult 5 ani de utilizare și scade în timp după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea terapiei de substituție hormonală combinate poate fi asociată cu un risc similar sau ușor mai mic (vezi pct. 4.8).

Efectul EC/BZA asupra riscului de cancer ovarian nu este cunoscut.

Trombembolism venos (TEV)

În studiile clinice cu durata de până la 2 ani, efectuate la femeile aflate în postmenopauză, tratate cu EC/BZA, au fost raportate cazuri de TEV (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare sau se suspectează un TEV, tratamentul cu EC/BZA trebuie întrerupt imediat.

MSRE (inclusiv bazedoxifenă) și estrogenii cresc fiecare în parte riscul de TEV (vezi pct. 4.8).

Terapia hormonală este asociată cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de a dezvolta TEV. Apariția unei astfel de reacții adverse este mult mai probabilă în primul an de terapie de substituție hormonală decât mai târziu (vezi pct. 4.8).

Pacientele cu afecțiuni trombofilice cunoscute au un risc crescut de TEV și terapia hormonală poate mări acest risc. EC/BZA este contraindicat la aceste paciente (vezi pct. 4.3).

Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ administrarea de estrogeni, vârsta înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, obezitate ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), perioada de sarcină/postpartum, lupus eritematos sistemic (LES) și cancer. Nu există un consens cu privire la posibilul rol al venelor varicoase în etiologia TEV. Ca și în cazul tuturor pacienților aflați în perioada

următoare unei intervenții chirurgicale, după o intervenție chirurgicală trebuie adoptate măsurile de prevenire a TEV. Dacă o intervenție chirurgicală elective va fi urmată de o imobilizare prelungită, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu EC/BZA cu 4 până la 6 săptămâni anterior intervenției chirurgicale. Tratamentul nu trebuie reînceput până când pacienta nu se poate mișca fără restricții. În plus, femeile cărora li s-a administrat EC/BZA trebuie sfătuite să se miște periodic în timpul călătoriilor care implică imobilizare prelungită.

La femeile care nu au antecedente personale de TEV, dar care au rude de gradul întâi cu antecedente de tromboză cu debut la vârste tinere, pot fi propuse metode de screening după o consiliere atentă în ceea ce privește limitările acestora (numai o parte din defectele trombofilice sunt identificate prin screening). Terapia hormonală este contraindicată dacă la membrii familiei este identificat un defect trombofilic, altul decât trombozele sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, de proteină S sau de proteină C sau o combinație de defecte).

Femeile care urmează un tratament anticoagulant cronic necesită o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu al terapiei hormonale.

Dacă după inițierea tratamentului apare sau este suspectată apariția unui TEV, tratamentul cu EC/BZA trebuie întrerupt imediat. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului lor când descoperă un potențial simptom de tromboembolism (de exemplu, edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere bruscă în piept, dispnee).

Boală arterială coronariană (BAC)

Studiile clinice randomizate controlate nu dovedesc că tratamentul cu estrogeni în monoterapie protejează femeile cu sau fără BAC existente împotriva infarctului miocardic. Datele din studiile randomizate controlate nu au evidențiat un risc crescut de BAC la femeile histerectomizate tratate cu estrogeni în monoterapie.

Accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul cu estrogeni în monoterapie este asociat cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau cu timpul de la instalarea menopauzei. Cu toate acestea, deoarece riscul de referință de accident vascular cerebral este dependent în proporție mare de vârstă, riscul general de accident vascular cerebral la femeile care utilizează terapie hormonală va crește cu vârsta (vezi pct. 4.8).

Un studiu observațional cu timp mediu de monitorizare de 10 – 11 luni a demonstrat că riscul de accident vascular cerebral în cadrul utilizatorilor de EC/BZA ar putea fi în același interval ca în cadrul utilizatorilor tratamentului hormonal combinat estrogen-progestin. Efectul pe termen lung al EC/BZA asupra riscului de accident vascular cerebral rămâne necunoscut (vezi pct. 5.1).

În cazul în care apare sau dacă se suspectează un accident vascular cerebral, tratamentul cu EC/BZA trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.3).

Alte afecțiuni

- Estrogenii pot determina retenție de lichide și, de aceea, pacientele cu afecțiuni cardiace sau renale trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului cu EC/BZA.
- Pacientele cu insuficiență renală în stadiu terminal trebuie monitorizate cu atenție, deoarece la acestea este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale substanțelor active estrogenice din compoziția EC/BZA. Administrarea la această grupă de paciente nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate atent în timpul tratamentului cu estrogeni, deoarece la femeile cu această afecțiune, în asociere cu terapia cu estrogeni au fost raportate cazuri rare de creștere considerabilă a trigliceridemie, ducând la pancreatită. Tratamentul cu EC/BZA nu a fost studiat la femei cu valori de

referință ale trigliceridemie >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). În cadrul studiilor clinice cu durată de până la 2 ani, tratamentul cu EC/BZA a fost asociat cu o creștere a trigliceridemie de aproximativ 16% la 12 luni și de 20% la 24 luni, comparativ cu valoarea inițială. Prin urmare, trebuie luată în considerare monitorizarea anuală a trigliceridemie.

- Tratamentul cu EC/BZA nu a fost studiat la paciențele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2) sau antecedente de icter colestatic. Estrogenii pot fi metabolizați în proporție mică la femeile cu insuficiență hepatică. Este necesară prudență în cazul femeilor cu antecedente de icter colestatic asociat cu tratament estrogenic anterior sau apărut în timpul sarcinii, iar în caz de recidivă, tratamentul cu EC/BZA trebuie întrerupt.
- A fost raportată o creștere de 2 până la 4 ori a riscului de afecțiuni ale vezicii biliare care necesită intervenții chirurgicale la femeile aflate în postmenopauză cărora li s-au administrat estrogeni (vezi pct. 4.8). Paciențele tratate cu EC/BZA trebuie monitorizate cu atenție pentru a identifica semnele dezvoltării de afecțiuni ale veziculei biliare.
- Estrogenii cresc concentrația de globulină care leagă hormonii tiroidieni (TBG), determinând creșterea concentrației hormonilor tiroidieni circulanți, măsurată prin iodul legat de proteine (PBI), concentrația plasmatică de T4 (determinată prin metoda pe coloană sau prin radioimunoanaliză) sau concentrația plasmatică de T3 (determinată prin radioimunoanaliză). Capacitatea de legare a T3 este scăzută, ceea ce reflectă creșterea concentrației TBG. Valorile T4 liber și T3 liber nu sunt modificate. Concentrațiile plasmatice ale altor proteine de legare pot fi crescute, de exemplu globulina de legare a corticosteroizilor (CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), fapt care duce la concentrații plasmatice crescute ale corticosteroizilor circulanți și respectiv ale hormonilor sexuali circulanți. Concentrațiile hormonilor liberi sau biologic activi rămân nemodificate. Pot fi crescute și concentrațiile altor proteine plasmatice (substratul angiotensinogen/renină, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).

Tratamentul cu estrogeni nu îmbunătățește funcția cognitivă. Există unele dovezi de risc crescut de demență probabilă la femeile care au început un tratament continuu cu estrogeni în monoterapie după vârsta de 65 ani.

Efectul EC/BZA asupra riscului de demență nu este cunoscut.

Conținutul de excipienți

Acest medicament conține lactoză, sucroză, glucoză (în polidextroză și maltitol lichid) și sorbitol (în polidextroză).

Lactoză, sucroză și glucoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază, intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție a glucozei-galactozei sau insuficiență a zaharozei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol, care poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente administrate concomitent. Trebuie avut în vedere efectul cumulativ al tuturor surselor de sorbitol din alte medicamente administrate concomitent și surse alimentare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele dintr-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase realizat cu EC/BZA și din studiile privind interacțiunile cu EC sau bazedoxifenă în monoterapie sunt rezumate mai jos.

Estrogeni conjugați

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că estrogenii sunt metabolizați parțial de enzimele citocromului P450, inclusiv CYP3A4. Totuși, într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase, administrarea repetată a 200 mg itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, a avut un impact minim asupra farmacocineticii EC (măsurată prin estronă și equilin) și bazedoxifenei atunci când a fost administrat împreună cu o doză unică de EC 0,45 mg/BZA 20 mg.

Metabolizarea estrogenilor poate fi crescută prin administrarea concomitentă de substanțe cunoscute că induc enzimele de metabolizare a medicamentelor, cum sunt medicamentele anticonvulsivante (de exemplu, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și medicamentele antiinfecțioase (de exemplu, rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz). Ritonavir și nelfinavir, deși cunoscuți ca inhibitori puternici, prezintă în mod contrar proprietăți inductoare atunci când sunt administrați concomitent cu hormoni steroizi. Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolizarea estrogenilor. Din punct de vedere clinic, o metabolizare crescută a estrogenilor poate duce la un efect scăzut al acestora și la modificări ale profilului menoragiilor.

Efectul TSH cu estrogeni asupra altor medicamente

S-a demonstrat că medicamentele contraceptive hormonale care conțin estrogeni scad semnificativ concentrațiile plasmatice de lamotrigina atunci când sunt administrate concomitent, datorită inducerii glucuronoconjugării lamotriginei. Acest lucru poate reduce controlul convulsiilor. Deși potențiala interacțiune dintre terapia de substituție hormonală și lamotrigina nu a fost studiată, este de așteptat să existe o interacțiune similară, care poate duce la o reducere a controlului convulsiilor la femeile cărora li se administrează ambele medicamente în asociere.

Bazedoxifenă

Metabolizarea bazedoxifenei poate fi crescută prin administrarea concomitentă de substanțe cunoscute ca inductoare ale uridin difosfat glucuronoziltransferazelor (UGT), cum sunt rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, fapt care poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de bazedoxifenă. O reducere a concentrației plasmatice de bazedoxifenă poate fi asociată cu un risc crescut de hiperplazie endometrială (vezi pct. 4.4).

Bazedoxifena nu este modificată sau prezintă mici modificări prin metabolizarea mediată de citocromul P450 (CYP). Bazedoxifena nu induce sau inhibă activitatea principalelor izoenzime CYP și este puțin probabil să interacționeze cu medicamentele administrate concomitent metabolizate prin intermediul CYP.

Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative între bazedoxifenă și următoarele medicamente: ibuprofen, atorvastatină și azitromicină sau antiacide care conțin hidroxid de aluminiu și magneziu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

EC/BZA este indicat numai la femeile aflate în postmenopauză și este contraindicat la femeile gravide sau care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.3). Nu există date referitoare la administrarea EC/BZA la femeile gravide. Tratamentul cu EC/BZA trebuie oprit imediat în cazul în care pacienta rămâne gravidă.

Rezultatele celor mai multe studii epidemiologice efectuate până în prezent privind expunerea fetală accidentală la estrogeni nu au indicat efecte teratogene sau fetotoxice.

În studiile efectuate la iepuri, expunerea la bazedoxifenă administrată în monoterapie a evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Alăptarea

EC/BZA este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște dacă bazedoxifena se excretă în laptele uman. În laptele femeilor tratate cu EC au fost identificate cantități detectabile de estrogeni. S-a demonstrat că administrarea de estrogeni la femeile care alăptează reduce cantitatea și calitatea laptelui.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii la animale pentru a evalua efectele tratamentului cu combinația EC/BZA asupra funcției de reproducere.

În studiile cu bazedoxifenă efectuate la șobolani, s-au demonstrat reacții adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EC/BZA are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În studiile clinice efectuate cu bazedoxifenă administrată în monoterapie, somnolența a fost raportată ca reacție adversă, iar pacienții trebuie sfătuiți cu privire la potențialul efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu bazedoxifenă administrată în monoterapie au fost raportate apariția unor simptome vizuale, cum sunt tulburări de acuitate vizuală sau vedere încețoșată. Dacă apar astfel de simptome, pacienții trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje care necesită o percepție vizuală corectă, până când simptomele s-au remis sau până primesc sfatul medical că este sigur să facă acest lucru.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecvent raportată reacție adversă a fost durerea abdominală, care a apărut la mai mult de 10% dintre pacientele din studiile clinice.

Reacțiile tromboembolice venoase pot apărea rar (mai puțin de 1 caz la 1000 paciente).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo la tratamentul cu EC/BZA (n = 3168). Reacțiile adverse sunt clasificate astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție a reacțiilor adverse			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		Candidoză vulvovaginală		
Tulburări vasculare				Evenimente tromboembolice venoase (inclusiv embolie)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție a reacțiilor adverse			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
				pulmonară, tromboză venoasă retiniană, tromboză venoasă profundă și tromboflebită).
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Constipație, diaree, greață		
Tulburări hepatobiliare			Colecistită	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare		
Investigații diagnostice		Valori crescute ale trigliceridemie		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Riscul de cancer mamar

Riscul de cancer mamar asociat cu tratamentul cu estrogeni în monoterapie este reprezentat prin câteva studii. Riscul crescut pentru pacientele tratate cu estrogeni în monoterapie este mai mic decât cel la care sunt expuse pacientele tratate cu combinații de estrogeni–progesteron. Nivelul de risc depinde de durata de utilizare (vezi pct. 4.4). Estimările riscului absolut bazate pe rezultatele celui mai mare studiu randomizat, controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celei mai ample metaanalize de studii epidemiologice prospective sunt prezentate mai jos.

Brațul studiului US WHI cu estrogeni în monoterapie (TE) – risc suplimentar de cancer mamar după tratament timp de 5 ani

Interval de vârste (ani)	Incidența la 1000 femei în brațul cu administrare de placebo după 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 femei cu TE după 5 ani (ÎI 95%)
Monoterapie cu estrogeni EC			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

**Studiul WHI efectuat la femeile cu histerectomie, care nu a demonstrat o creștere a riscului de cancer mamar*

Cea mai amplă metaanaliză de studii epidemiologice prospective

Risc suplimentar estimat de cancer mamar după tratament timp de 5 ani la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 femei care nu au utilizat vreodată terapie de substituție hormonală, pe o perioadă de 5 ani (50-54 de ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1000 femei care utilizează TSH după 5 ani
Estrogen în monoterapie			
50	13,3	1,2	2,7

** Preluate din ratele de incidență de referință din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27*

Notă: Întrucât incidența de fond a cancerului mamar diferă de la un stat UE la altul, numărul de cazuri suplimentare de cancer mamar se modifică, de asemenea, proporțional.

Risc suplimentar estimat de cancer mamar după 10 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 de femei care nu au utilizat niciodată TSH, pe o perioadă de 10 ani (50-59 de ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1000 femei care utilizează TSH după 10 ani
Estrogen în monoterapie			
50	26,6	1,3	7,1

*Preluate din ratele de incidență de referință din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27

Notă: Întrucât incidența de fond a cancerului mamar diferă de la un stat UE la altul, numărul de cazuri suplimentare de cancer mamar se modifică, de asemenea, proporțional.

Riscul de cancer endometrial

Femei aflate în postmenopauză la care nu s-a efectuat histerectomie

Riscul de cancer endometrial este de aproximativ 5 la 1000 femei la care nu s-a efectuat histerectomie și care nu utilizează terapie de substituție hormonală.

La femeile la care nu s-a efectuat histerectomie nu se recomandă terapie de substituție hormonală cu estrogeni în monoterapie, deoarece aceasta crește riscul de cancer endometrial (vezi pct. 4.4). În funcție de durata tratamentului cu estrogeni în monoterapie și de doza de estrogeni, creșterea riscului de cancer endometrial în studiile epidemiologice a variat între 5 și 55 de cazuri suplimentare diagnosticate la fiecare 1000 femei cu vârste cuprinse între 50 și 65 ani.

EC/BZA conține bazedoxifenă, care reduce riscul de hiperplazie endometrială, care poate să apară în timpul tratamentului cu estrogeni în monoterapie (vezi pct. 4.4). Hiperplazia endometrială poate fi un status precursor al cancerului endometrial.

Cancerul ovarian

Terapia de substituție hormonală cu estrogeni în monoterapie a fost asociată cu o creștere ușoară a riscului de diagnostic de cancer ovarian (vezi pct. 4.4).

O meta-analiză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a demonstrat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent terapie de substituție hormonală, comparativ cu femeile care nu au folosit niciodată terapie de substituție hormonală (RR 1,43; 95 % IC 1,31-1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care utilizează terapie de substituție hormonală timp de cinci ani, s-a determinat apariția a circa 1 caz suplimentar la 25000 pacienți. Dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează terapie de substituție hormonală, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2 000, într-o perioadă de 5 ani.

Riscul de tromboembolism venos

În studiul efectuat cu bazedoxifenă pentru indicația de osteoporoză (vârsta medie = 66,5 ani), incidența TEV la 1000 femei-ani pe perioada de studiu de 3 ani a fost de 2,86 în grupul tratat cu bazedoxifenă (20 mg) și de 1,76 în grupul la care s-a administrat placebo, iar pe perioada de studiu de 5 ani, a fost de 2,34 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și de 1,56 în grupul la care s-a administrat placebo. După 7 ani, incidența TEV la 1000 femei-ani a fost de 2,06 în grupul tratat cu bazedoxifenă 20 mg și de 1,36 în grupul la care s-a administrat placebo.

Este cunoscută creșterea riscului de TEV de către estrogeni (vezi pct. 4.4). Apariția unei astfel de reacții este mult mai probabilă în primul an de tratament. Datele celui mai mare studiu randomizat sunt prezentate mai jos:

Brațul studiului WHI cu estrogeni în monoterapie – risc suplimentar de TEV după 5 ani de tratament

Interval de vârste (ani)	Incidența la 1000 femei în brațul la care s-a	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 femei cu TE
--------------------------	---	------------------------	---

	administrat placebo după 5 ani		
Estrogeni în monoterapie, pe cale orală*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*studiul la femei cu histerectomie

Riscul de accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul cu estrogeni în monoterapie este asociat cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului relativ de accident vascular cerebral ischemic. Acest risc relativ nu este dependent de vârstă sau de durata tratamentului, dar deoarece riscul de referință este dependent de vârstă în proporție mare, riscul general de accident vascular cerebral la femei tratate cu estrogeni va crește cu vârsta (vezi pct. 4.4). Riscul suplimentar de accident vascular cerebral ischemic după cinci ani de tratament a fost evaluat în cel mai mare studiu randomizat efectuat la femei cu histerectomie (WHI), cu vârste cuprinse între 50 - 59 ani.

Studiile WHI combinate – Riscul suplimentar de accident vascular cerebral* după 5 ani de tratament

Interval de vârste (ani)	Incidența la 1000 femei în brațul la care s-a administrat după 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 femei cu terapie de substituție hormonală după 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*nu s-au făcut diferențieri între accidentul vascular cerebral ischemic și cel hemoragic.

Reacțiile adverse raportate la tratamentul în monoterapie cu EC și/sau bazedoxifenă

Reacțiile adverse sunt clasificate astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse observate la tratamentul cu EC în monoterapie.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție a reacțiilor adverse			
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări		Vaginită		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Potențare a creșterii meningiomului benign; boală fibrochistică a sânelui	Creștere a hemangioamelor hepatice
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	Angioedem; reacții anafilactice/ anafilactice; urticarie	
Tulburări metabolice și de nutriție			Intoleranță la glucoză	Exacerbare a porfiriei; hipocalcemie (la pacienți cu afecțiuni care pot predispune la

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție a reacțiilor adverse			
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
				hipocalcemie severă)
Tulburări psihice		Demență; depresie; tulburări de dispoziție; modificări ale libidoului	Iritabilitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Migrenă; cefalee; amețeli; nervozitate	Exacerbare a epilepsiei	Exacerbare a coreei
Tulburări oculare		Intoleranță la lentilele de contact		
Tulburări cardiace			Infarct miocardic	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Exacerbare a astmului bronșic	
Tulburări gastro-intestinale		Greață	Pancreatită; colită ischemică; vărsături	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Hirsutism; erupție cutanată tranzitorie; prurit; cloasmă		Eritem polimorf; eritem nodos
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie; crampe la nivelul membrelor inferioare			
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Durere, sensibilitate, mărire sau scurgeri la nivelul sânilor; leucoree	Modificări de tip ectropion cervical și secreții	Dureri pelvine	
Investigații diagnostice	Modificări ale greutateii (creștere sau scădere)			Creștere a tensiunii arteriale

Reacțiile adverse observate la tratamentul cu basedoxifenă în monoterapie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție a reacțiilor adverse			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		
Tulburări ale sistemului nervos		Somnolență		
Tulburări oculare			Tromboză venoasă retiniană	Scădere a acuității vizuale, vedere încețoșată, fotopsie, defecte de câmp vizual, tulburări de vedere, xeroftalmie, edem palpebral,

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție a reacțiilor adverse			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
				blefarospasm, dureri oculare și edem la nivelul ochilor
Tulburări cardiace				Palpitații
Tulburări vasculare	Bufeuri		Tromboză venoasă profundă, tromboflebită superficială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară	
Tulburări gastro-intestinale		Xerostomie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare (inclusiv crampe la nivelul membrelor inferioare)			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic			
Investigații diagnostice		Creștere a trigliceridemie, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există niciun antidot specific. În cazul unui supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului în vederea identificării oricăror semne sau simptome de reacții adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic corespunzător.

La adulți, adolescenți și copii simptomele supradozajului cu medicamente care conțin estrogeni pot include greață, vărsături, sensibilitate la nivelul sânilor, amețeli, dureri abdominale, somnolență/oboseală; la femei pot apărea sângerări la întreruperea tratamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormonii sexuali și modulatorii sistemului genital; estrogeni, combinații cu medicamente; codul ATC: G03CC07

Mecanism de acțiune

EC/BZA este o combinație de EC cu modulatorul selectiv al receptorilor estrogenici (MSRE), BZA, ceea ce se definește drept un complex estrogenic cu selectivitate tisulară (CEST). Componentele active ale EC sunt în principal sulfat-esterii de estronă, equilin-sulfați și 17 α / β -estradiol. Acestea reprezintă un substitut pentru deficitul producerii de estrogen la femeile aflate în menopauză și ameliorează simptomele menopauzei. Deoarece estrogenii favorizează creșterea endometriului, administrarea de estrogeni a căror acțiune nu este contracarată determină creșterea riscului de hiperplazie endometrială și cancer endometrial. Adăugarea bazedoxifenei, care acționează ca antagonist al receptorilor de estrogen la nivelul uterului, reduce în mare măsură riscul de hiperplazie endometrială indus de estrogeni la femeile nehisterectomizate.

Eficacitate și siguranță clinică

EC/BZA a fost evaluat la 4868 femei aflate în postmenopauză, care au participat în 5 studii de fază 3. Dintre acestea, 1585 femei au fost tratate cu EC 0,45 mg/BZA 20 mg și la 1241 li s-a administrat placebo. A fost evaluată expunerea pe termen lung la tratamentul cu EC/BZA, timp de până la 2 ani; 3322 femei au fost expuse la tratamentul cu EC/BZA timp de cel puțin 1 an, iar 1999 femei au fost expuse timp de 2 ani.

Ameliorarea simptomelor deficitului de estrogeni și a tipurilor de sângerare

Ameliorarea simptomelor menopauzei a fost realizată în primele câteva săptămâni de tratament. Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni, administrarea combinației EC 0,45 mg/BZA 20 mg a redus semnificativ numărul și severitatea bufeurilor, în comparație cu administrarea de placebo, în săptămânile 4 și 12.

Într-un studiu s-a raportat amenoree la 97% dintre femeile tratate cu combinația EC 0,45 mg/BZA 20 mg între lunile 10 și 12. Sângerarea neregulată și/sau sângerarea minoră a fost raportată la 7% dintre femeile din grupul de tratament cu combinația EC 0,45 mg/BZA 20 mg în primele 3 luni de tratament iar între lunile 10 și 12 la 3% dintre femei.

Într-un alt studiu, amenoreea a fost raportată la 96% dintre femeile tratate cu combinația EC 0,45 mg/BZA 20 mg, între lunile 10 și 12. Sângerările neregulate și/sau sângerările minore au fost raportate la 8% dintre femeile din grupul de tratament cu combinația EC 0,45 mg/BZA 20 mg, în timpul primelor 3 luni iar între lunile 10 și 12 la 4% dintre femei.

Densitatea mamară

Tratamentul cu combinația EC 0,45 mg/BZA 20 mg timp de 1 an a demonstrat modificări similare ale densității mamare, evaluate prin mamografie, comparativ cu placebo.

Riscul de cancer mamar

Într-un studiu observațional cu noi utilizatori din cinci baze de date mari din Statele Unite cu solicitări de plată prin asigurări, cu timp mediu de monitorizare de 22 de luni, rata de incidență a cancerului mamar în rândul utilizatorilor de EC/BZA a fost de 27,21/10000 persoane-ani (ÎI 95%: 19,91, 34,51) pe baza a 55 de cazuri. Rata de incidență în rândul tratamentului hormonal combinat estrogen-progestin a fost de 36,33/10000 persoane-ani (ÎI 95%: 30,42, 42,24) pe baza a 231 de cazuri. Efectul pe termen lung al EC/BZA asupra riscului de cancer mamar rămâne necunoscut.

Riscul de accident vascular cerebral

Într-un studiu observațional cu noi utilizatori din cinci baze de date mari din Statele Unite cu solicitări de plată prin asigurări, cu timp mediu de monitorizare de 10 – 11 luni, rata de incidență a accidentului vascular cerebral în rândul utilizatorilor de EC/BZA a fost de 14,04/10000 persoane-ani (ÎI 95%: 1,03, 27,05) pe baza a 15 cazuri. Rata de incidență în rândul tratamentului hormonal combinat estrogen-progestin a fost de 13,36/10000 persoane-ani (ÎI 95%: 7,11, 19,61) pe baza a 41 de cazuri. Efectul pe termen lung al EC/BZA asupra riscului de accident vascular cerebral rămâne necunoscut.

Efecte asupra densității minerale osoase (DMO)

Într-un studiu cu durata de 1 an, tratamentul cu combinația EC 0,45 mg/BZA 20 mg a evidențiat o diferență semnificativă față de valorile de referință a DMO la nivelul lombar al coloanei vertebrale (+1,52%) în luna 12, comparativ cu placebo. Această modificare a DMO a fost similară cu cea evidențiată în cazul tratamentului cu bazedoxifenă 20 mg în monoterapie (+1,35%) și mai redusă decât cea observată în cazul tratamentului cu combinația EC 0,45 mg/ medroxiprogesteron 1,5 mg (+2,58) în cadrul aceluiași studiu.

Vârstnice

În studiile clinice de fază 3, din numărul total de femei cărora li s-a administrat tratament cu combinația EC/BZA 20 mg, 2,4% (n = 77) au avut vârsta ≥ 65 ani. Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea la femeile cu vârsta > 65 ani și la femeile mai tinere, dar nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare a unor persoane vârstnice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu EC/BZA la toate subgrupele de copii și adolescenți în „tratamentul simptomelor deficitului de estrogeni la femeile aflate în postmenopauză” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile farmacocinetice pentru combinația EC/BZA au fost efectuate la femeile sănătoase aflate în postmenopauză, care au intrat în mod natural în postmenopauză sau la care s-a efectuat ovariectomie bilaterală.

După administrarea repetată de doze de EC 0,45 mg/BZA 20 mg, parametrii farmacocinetici medii la starea de echilibru pentru EC și bazedoxifenă (ajustare cu valorile de referință pentru concentrația totală de estronă) sunt summarize mai jos.

Parametrii farmacocinetici medii \pm DS la starea de echilibru (n=24)

	C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (ore)	ASC_{se} (ng·ora/ml)
Bazedoxifenă	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Estronă totală, ajustată cu valorile de referință	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Absorbție

După administrarea unei singure doze de EC/BZA, bazedoxifena și estrona totală ajustată cu valorile de referință au fost absorbite cu un t_{\max} de aproximativ 2 ore și, respectiv, 8,5 ore. Când o doză unică de EC 0,625 mg/BZA 20 mg a fost administrată cu o masă cu conținut mare de grăsimi, C_{\max} a bazedoxifenei nu a fost influențată, dar aria de sub curbă (ASC) a crescut cu aproximativ 25%. Alimentele nu au avut niciun efect sau au avut un efect mic asupra expunerii la EC.

Combinăția EC/BZA poate fi administrată cu sau fără alimente.

După administrarea de BZA în monoterapie, a fost observată o creștere liniară a concentrației plasmatice în cazul utilizării unei doze unice cu valori de 0,5 mg până la 120 mg și în cazul administrării repetate de doze zilnice cu valori de 1 mg până la 80 mg. Biodisponibilitatea absolută a BZA este de aproximativ 6%.

EC sunt solubili în apă și sunt bine absorbiți din tractul gastrointestinal după eliberarea din forma farmaceutică a medicamentului. Proportionalitatea dozei de estrogeni a fost evaluată în două studii cu EC. Creșteri proporționale cu doza, atât ale ASC, cât și ale C_{\max} , au fost observate în intervalul de doze de 0,3 mg până la 0,625 mg de EC pentru echilibrul total (conjugat plus neconjugat), estronă totală ajustată cu valorile de referință și estronă neconjugată ajustată cu valorile de referință.

Distribuție

Distribuția EC și bazedoxifenei după administrarea combinației EC/BZA nu a fost studiată.

După administrarea intravenoasă a unei doze de 3 mg de BZA în monoterapie, volumul de distribuție este de $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA se leagă în proporție mare (98% - 99%) de proteinele plasmatice *in vitro*, dar nu se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

Distribuția hormonilor estrogeni exogeni este similară cu cea a hormonilor estrogeni endogeni. Estrogenii sunt distribuiți pe scară largă în organism și se găsesc în general în concentrații mai mari în organele țintă ale hormonilor sexuali. Estrogenii circulă în sânge legați în mare măsură de SHBG și de albumine.

Metabolizare

Dispoziția metabolică a EC și BZA după administrarea combinației EC/BZA nu a fost studiată.

Hormonii estrogeni circulanți sunt într-un echilibru dinamic de interconversii metabolice. 17β -estradiol este convertit reversibil în estronă și ambele pot fi convertite în estriol, care este principalul metabolit prezent în urină. La femeile aflate în postmenopauză, o proporție semnificativă a estrogenilor circulanți este reprezentată de forma de sulfoconjugată, în special sulfat de estronă, care servește drept precursor circulant pentru formarea mai multor estrogeni activi.

Dispoziția metabolică de bazedoxifenă la femeile aflate în postmenopauză a fost determinată după administrarea pe cale orală a 20 mg de BZA marcată radioactiv. BZA este metabolizată în proporție mare la femei. Principala cale de metabolizare este glucuronoconjugarea. Metabolizarea mediată de citocromul P450 este redusă sau absentă. Principalul metabolit circulant este bazedoxifenă-5-glucuronoconjugat. Concentrațiile acestui metabolit glucuronoconjugat în plasmă sunt de aproximativ 10 ori mai mari decât cele ale BZA nemodificate.

Eliminare

După administrarea unei singure doze din combinația EC/BZA, estrona totală ajustată cu valorile de referință (reprezentând EC) este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 17 ore. BZA este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 30 de ore. Concentrațiile la starea de echilibru sunt obținute din a doua săptămână de administrare o dată pe zi.

Componentele EC, 17 β -estradiolul, estrona și estriolul se excretă în urină, împreună cu metaboliții glucuroconjugăți și sulfoconjugăți.

Clearance-ul BZA după administrarea intravenoasă este de $0,4 \pm 0,1$ l/oră/kg. Calea principală de excreție a BZA marcate radioactiv este prin materiile fecale, și mai puțin de 1% din doză este eliminată în urină.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Farmacocinetica combinației EC/BZA nu a fost evaluată la pacienții cu vârsta peste 75 ani. Farmacocinetica unei doze unice de 20 mg BZA a fost evaluată într-un studiu efectuat la 26 femei sănătoase aflate în postmenopauză. În medie, în comparație cu femeile cu vârsta cuprinsă între 51 și 64 ani (n = 8), femeile cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani (n = 8) au prezentat o creștere de 1,5 ori a ASC, iar femeile cu vârsta >75 ani (n = 8) au prezentat o creștere de 2,6 ori a ASC. Această creștere este cel mai probabil atribuită modificărilor funcției hepatice legate de vârstă.

Insuficiență renală

Farmacocinetica combinației EC/BZA nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală. Sunt disponibile date clinice limitate (n = 5) privind utilizarea de bazedoxifenă în monoterapie la subiecți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 50 ml/min). O singură doză de 20 mg BZA a fost administrată la acești subiecți. Cantități neglijabile (<1%) de BZA sunt eliminate prin urină. Insuficiența renală nu are nicio influență sau are o influență minoră asupra farmacocineticii bazedoxifenei.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica combinației EC/BZA nu a fost evaluată la femeile cu insuficiență hepatică.

Distribuția unei singure doze de 20 mg bazedoxifenă a fost comparată la femei cu insuficiență hepatică (Child-Pugh clasa A [n=6], B [n=6] și C [n=6]) și subiecți cu funcție hepatică normală (n=18). În medie, femeile cu insuficiență hepatică au prezentat o creștere a ASC de 4,3 ori, comparativ cu lotul martor. Siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate mai departe la pacienții cu insuficiență hepatică. Administrarea combinației EC/BZA la această grupă de pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Indicele de masă corporală (IMC)

Într-un studiu farmacocinetic (n=24) IMC pare să fi avut un impact redus asupra expunerii sistemice la EC și BZA.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii cu combinația EC/BZA privind carcinogenitatea, mutagenitatea și afectarea fertilității. Următoarele date se bazează pe rezultatele din studiile efectuate cu bazedoxifenă.

În studiile de carcinogenitate cu durată de 6 luni, efectuate la șoareci transgenici, a existat o incidență crescută a tumorilor ovariene benigne cu celule granuloase, la femele cărora li s-a administrat bazedoxifenă 150 sau 500 mg/kg și zi. Expunerea sistemică (ASC) la bazedoxifenă în aceste grupuri a fost de 35 și 69 de ori mai mare comparativ cu cea obținută la femeile aflate în menopauză, cărora li s-a administrat doza de 20 mg bazedoxifenă pe zi, timp de 14 zile.

În studiile de carcinogenitate cu durată de 2 ani, efectuate la șobolani, s-a observat o incidență crescută a tumorilor ovariene benigne cu celule granuloase la femelele cărora li s-au administrat concentrații de medicament de 0,03% și 0,1% în hrană. Expunerea sistemică (ASC) la bazedoxifenă în aceste grupuri a fost de 2,6 și de 6,6 de ori mai mare, comparativ cu cea obținută la femeile aflate în postmenopauză, cărora li s-au administrat doza de 20 mg pe zi timp de 14 zile.

Observarea tumorilor ovariene benigne cu celule granuloase la femelele de șoareci și șobolani cărora li s-a administrat bazedoxifenă este un efect de clasă al MSRE, legat de farmacologia medicamentului asupra rozătoarelor tratate în decursul vieții reproductive, atunci când ovarele lor sunt funcționale și răspund la stimularea hormonală.

Bazedoxifena a provocat nefropatii specifice șobolanilor masculi (nefrocalcinoză corticomedulară și un număr crescut de cazuri de nefropatie cronică spontană) și adenoame și carcinoame asociate la expuneri de 0,05 până la 4 ori mai mari, iar la doze exprimate în funcție de suprafața corporală (mg/m^2), de aproximativ 0,6 până la 22 de ori mai mari comparativ cu expunerea obținută la om după utilizarea clinică a dozei de 20 mg. Se consideră că aceste date sunt specifice șobolanilor și se presupune că nu sunt relevante la om. S-a observat apariția de carcinoame cu celule renale într-un studiu cu durată de 18 luni privind eficacitatea la nivel osos la maimuțe *cynomolgus* vârstnice cu ovariectomie la expuneri de 0,05 până la 16,3 ori mai mari, iar la doze exprimate în funcție de suprafața corporală (mg/m^2), de aproximativ 0,2 până la 24 de ori mai mari comparativ cu expunerea obținută la om după utilizarea clinică a dozei de 20 mg. Se cunoaște faptul că aceste tumori apar la primat nonhumanoide vârstnice, acestea fiind considerate spontane pentru maimuțele vârstnice și irelevante la om.

BZA nu a fost genotoxică sau mutagenică într-o serie de teste, inclusiv testul *in vitro* de evaluare a mutațiilor bacteriene inverse, testul *in vitro* de evaluare a mutațiilor directe a celulelor de mamifere la nivelul situsului de legare pentru timidin-kinază (TK +/-) în celulele limfomatoase L5178Y de șoarece, testul *in vitro* de evaluare a aberațiilor cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) și testul *in vivo* cu micronuclei la șoarece.

Nu au fost efectuate studii cu combinația estrogeni conjugați/BZA privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și afectarea fertilității. Următoarele date se bazează pe rezultatele din studiile cu BZA.

În studiile cu BZA efectuate la iepuri, au fost evidențiate avortul și o incidență crescută a anomaliilor cardiace fetale (defect septal ventricular) și ale sistemului osos (întârziere a osificării, oase deformate sau în poziții defectuoase, în principal la nivelul coloanei vertebrale și craniului) la doze materne toxice de $\geq 0,5 \text{ mg}/\text{kg}$ și zi (de 1,5 ori mai mari decât cele care determină expunerea maximă la om). Tratamentul cu BZA la șobolani cu doze toxice materne $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}$ și zi ($\geq 0,4$ ori mai mari decât cele care determină expunerea maximă la om, doza fiind exprimată în funcție de suprafața corporală) a dus la un număr redus de fete vii și/sau reduceri ale greutateii corporale fetale. Nu au fost observate anomalii de dezvoltare fetală.

La femelele de șobolan s-au administrat doze zilnice de 0,3 până la 30 mg/kg (de 0,15 până la 14,6 ori mai mari decât doza care determină expunerea maximă la om, doza fiind exprimată în funcție de suprafața corporală, în mg/m^2 [doza la om de 20 mg/kg este echivalentă cu 12,3 mg/m^2]), înainte și în timpul împerecherii cu masculi netratați. Ciclurile estrale și fertilitatea au fost afectate negativ la toate grupurile de femele tratate cu bazedoxifenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului care conține estrogeni conjugati

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Celuloză pulbere
Hipromeloză 2208 (100,000 mPa•s) (E464)
Stearat de magneziu
Fosfat de calciu

Înveliș de umplere inert

Sucroză
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Hipromeloză 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hipromeloză 2910 (15 mPa•s) (E464)
Macrogol (400)

Înveliș activ care conține bazedoxifenă

Sucroză
Hipromeloză 2910 (3 mPa•s) (E464)
Monopalmitat de sucroză
Acid ascorbic

Înveliș care conține agent de colorare

Hipromeloză 2910 (6 mPa•s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (400)
Oxid roșu de fer (E172)

Înveliș transparent

Hidroxietilceluloză
Povidonă (E1201)
Polidextroză (E1200) (conține glucoză și sorbitol)
Maltitol lichid
Poloxamer 188

Cerneală de inscripționare

Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol (E1520)
Hipromeloză 2910 (6 mPa•s)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschiderea plicului care conține blisterul, a se utiliza în decurs de 60 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister din PVC/Aclar/PVC care conține 28 comprimate cu eliberare modificată. Fiecare cutie conține blister sigilat într-un plic din folie de aluminiu cu absorbant de oxigen.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/960/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ireland

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJUL SECUNDAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată
estrogeni conjugați/bazedoxifenă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține estrogeni conjugați 0,45 mg și acetat de bazedoxifenă, echivalent cu bazedoxifenă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză, sucroză, polidextroză și maltitol lichid. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se înghiți comprimatul întreg.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
După deschiderea plicului care conține blisterul, a se utiliza în decurs de 60 de zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/960/001 28 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR
PLICUL CARE CONȚINE BLISTERUL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată
estrogeni conjugați/bazedoxifenă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține estrogeni conjugați 0,45 mg și acetat de bazedoxifenă, echivalent cu bazedoxifenă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză, sucroză, polidextroză și maltitol lichid. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se înghiți comprimatul întreg.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După deschiderea plicului care conține blisterul, a se utiliza în decurs de 60 de zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/960/001 28 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată
estrogeni conjugați/bazedoxifenă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată estrogeni conjugați/bazedoxifenă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este DUAVIVE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați DUAVIVE
3. Cum să luați DUAVIVE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DUAVIVE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DUAVIVE și pentru ce se utilizează

DUAVIVE este un medicament care conține două substanțe active, numite estrogeni conjugați și bazedoxifenă. Estrogenii conjugați sunt substanțe active care aparțin grupului de medicamente ce alcătuiesc terapia de substituție hormonală. Bazedoxifena aparține grupului de medicamente non-hormonale, denumite modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE).

DUAVIVE se utilizează la femeile care au uterul intact și care nu au avut o menstruație fiziologică în ultimele 12 luni.

DUAVIVE se utilizează pentru:

Ameliorarea simptomelor care apar după menopauză

La menopauză, cantitatea de estrogen produs de corpul femeii scade. Acest lucru poate determina simptome de căldură și înroșire la nivelul feței, gâtului și pieptului („bufeuri”). DUAVIVE ameliorează aceste simptome, după menopauză. Nu vi se va prescrie acest medicament decât dacă simptomele dumneavoastră vă incomodează în mod serios viața de zi cu zi, iar medicul dumneavoastră stabilește că alte tipuri de terapie de substituție hormonală nu sunt adecvate pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați DUAVIVE

Istoricul medical și controalele periodice

Utilizarea DUAVIVE prezintă anumite riscuri, care trebuie luate în considerare atunci când se decide începerea sau continuarea tratamentului cu acest medicament.

Nu există experiență privind tratamentul cu DUAVIVE la femeile cu menopauză prematură (din cauza insuficienței ovariene sau a unei intervenții chirurgicale).

Înainte să începeți să luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va pune o serie de întrebări legate de istoricul medical al dumneavoastră și al familiei dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua decizia de a vă efectua o examinare fizică. Dacă este necesar sau dacă aveți îngrijorări specifice, această examinare poate include o examinare a sânilor și/sau o examinare internă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți afecțiuni sau probleme medicale.

După ce începeți tratamentul cu acest medicament, trebuie să mergeți la medicul dumneavoastră pentru controale regulate (cel puțin o dată pe an). În timpul acestor controale, discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile asociate continuării tratamentului cu DUAVIVE. Sunteți sfătuită să:

- mergeți pentru un control periodic al sânilor și pentru teste de frotiu cervical periodice, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.
- vă verificați sânii în mod regulat, pentru a depista orice schimbări, cum sunt încrețire a pielii, modificări ale mamelonului sau orice umflături pe care le puteți vedea sau simți.

Nu luați DUAVIVE

- Dacă sunteți alergică la estrogeni conjugați, la bazedoxifenă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți, dacă ați avut sau dacă se suspectează că aveți cancer de sân.
- Dacă aveți, dacă ați avut sau dacă se suspectează că aveți o formă de cancer sensibil la estrogeni, cum este cancerul mucoasei uterului (endometrului).
- Dacă ați avut recent sângerări inexplicabile la nivelul vaginului.
- Dacă prezentați o îngroșare excesivă a mucoasei uterului (hiperplazie endometrială) care nu este tratată.
- Dacă aveți sau ați avut un cheag de sânge la nivelul venelor (tromboză), de exemplu, la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă), plămânilor (embolie pulmonară) sau ochilor (tromboză venoasă retiniană).
- Dacă prezentați tulburări de coagulare a sângelui (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină).
- Dacă aveți sau ați avut recent o afecțiune cauzată de prezența de cheaguri de sânge la nivelul arterelor, de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală.
- Dacă aveți sau ați avut o afecțiune a ficatului, iar valorile testelor funcționale ale ficatului nu au revenit la normal.
- Dacă sunteți gravidă, dacă încă este posibil să rămâneți însărcinată sau dacă alăptați.
- Dacă aveți o afecțiune rară a sângelui numită porfirie, care este transmisă pe cale ereditară (moștenită).

Dacă nu sunteți sigură cu privire la oricare dintre punctele de mai sus, **adresați-vă medicului** înainte de a lua acest medicament.

Dacă oricare dintre afecțiunile descrise mai sus apare pentru prima dată în timp ce luați acest medicament, încetați imediat să mai luați medicamentul și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați prezentat vreodată vreuna dintre următoarele probleme, deoarece acestea pot reveni sau se pot agrava în timpul tratamentului cu DUAVIVE. Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, trebuie să mergeți mai des la medicul dumneavoastră, pentru controale:

- fibroame în interiorul uterului
- creștere a unor zone cu caracteristici asemănătoare mucoasei uterului în afara uterului (endometrioză) sau un istoric ce include o creștere excesivă a mucoasei uterului (hiperplazie endometrială)
- risc crescut de formare a cheagurilor de sânge [vezi „Cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză)”]

- risc crescut de apariție a unui cancer sensibil la estrogen (de exemplu dacă mama, sora sau bunica a avut cancer de sân)
- tensiune arterială mare
- o afecțiune a ficatului, ca de exemplu, o tumoră hepatică benignă
- diabet zaharat
- pietre la nivelul veziculei biliare
- migrenă sau dureri de cap severe
- o afecțiune rară a sistemului imunitar care afectează multe organe (lupus eritematos sistemic, LES)
- convulsii (epilepsie)
- astm bronșic
- o afecțiune la nivelul timpanului care deteriorează auzul (otoscleroză)
- o concentrație crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- retenție de lichide cauzată de afecțiuni ale inimii sau ale rinichilor

Încetați să mai luați DUAVIVE și adresați-vă imediat unui medic

Dacă observați vreuna dintre următoarele situații:

- vreuna dintre afecțiunile menționate la pct. „Nu luați DUAVIVE”
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter). Acestea pot fi semnele unei afecțiuni a ficatului
- o creștere semnificativă a tensiunii arteriale (simptomele pot include dureri de cap, oboseală, amețeli)
- dureri de cap asemănătoare migrenei, care apar pentru prima dată
- rămâneți gravidă
- observați semnele unui cheag de sânge, de exemplu, umflare dureroasă și înroșire a picioarelor, durere bruscă în piept sau dificultăți la respirație. Pentru mai multe informații, vezi „Cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză)”

DUAVIVE și cancerul

Îngroșarea excesivă a mucoasei uterului (hiperplazie endometrială) și cancerul mucoasei uterului (cancer endometrial)

Acest medicament conține estrogeni conjugați și bazedoxifenă și este utilizat la femei care au uterul intact.

Atunci când luați DUAVIVE, nu luați și alți estrogeni, deoarece acest lucru poate crește riscul hiperplaziei endometriale.

Dacă prezentați sângerări vaginale neașteptate, **trebuie să îl contactați pe medicul dumneavoastră cât mai curând cu putință.**

Cancerul de sân

Dovezile demonstrează că administrarea terapiei de substituție hormonală (TSH) care conține numai estrogen mărește riscul de cancer mamar. Riscul suplimentar depinde de durata de utilizare a terapiei de substituție hormonală. Riscul suplimentar devine clar în decurs de 3 ani de utilizare. După oprirea TSH, riscul crescut se va diminua în timp, dar poate persista 10 ani sau mai mult, dacă ați utilizat TSH mai mult de 5 ani.

Efectul DUAVIVE asupra riscului de cancer de sân ar putea fi în același interval precum combinația TSH estrogen-progestin.

Verificați-vă sânii în mod regulat. Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați orice schimbări, cum sunt:

- încrețire a pielii
- modificări ale mamelonului
- umflături pe care le puteți vedea sau simți

Cancerul ovarian

Cancerul ovarian este rar – mult mai rar decât cancerul mamar. Utilizarea terapiei de substituție hormonală cu estrogen în monoterapie a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian.

Riscul de cancer ovarian variază în funcție de vârstă. De exemplu, dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează terapie de substituție hormonală, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2 000, într-o perioadă de 5 ani. La femeile care utilizează terapie de substituție hormonală timp de 5 ani, vor exista circa 3 cazuri la 2 000 de utilizatoare (adică circa 1 caz suplimentar). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți îngrijorări.

Nu se cunoaște efectul DUAVIVE asupra riscului de cancer ovarian.

DUAVIVE și inima sau circulația

Cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză)

DUAVIVE poate crește riscul de formare a cheagurilor de sânge.

Tratamentul numai cu estrogeni sau numai cu bazedoxifenă (tratament în monoterapie) crește riscul de formare a cheagurilor de sânge la nivelul venelor (afecțiune numită și tromboză venoasă profundă, TVP), în special în primul an în care luați aceste medicamente.

Formarea cheagurilor de sânge poate avea consecințe grave, și dacă unul dintre ele ajunge la nivelul plămânilor poate cauza dureri în piept, greutate la respirație, colaps sau chiar deces.

Din moment ce este mai probabil să dezvoltați un cheag de sânge la nivelul venelor pe măsură ce înaintați în vârstă și dacă vreuna dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră cu promptitudine:

- dacă nu vă puteți deplasa o perioadă îndelungată din cauza unei intervenții chirurgicale majore, a unei accidentări sau a unei boli (vezi și pct. 3 în cazul în care este necesar să vi se efectueze o intervenție chirurgicală)
- dacă aveți greutate corporală mare (IMC (indicele de masă corporală) >30 kg/m²)
- dacă prezentați o problemă de coagulare a sângelui care necesită tratament îndelungat cu un medicament utilizat pentru prevenirea formării de cheaguri de sânge
- dacă vreuna dintre rudele dumneavoastră apropiate a avut vreodată un cheag de sânge la nivelul picioarelor, al plămânilor sau al altui organ
- dacă aveți lupus eritematos sistemic (LES)
- dacă aveți cancer

Dacă vreuna dintre aceste afecțiuni este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați acest medicament.

Afecțiuni ale inimii (infarct miocardic)

Nu există dovezi că terapia de substituție hormonală va preveni infarctul miocardic. Date din studii clinice randomizate, cu grup de control, nu au evidențiat existența vreunui risc crescut de boală arterială coronariană la femeile la care s-a efectuat histerectomie, care utilizează tratament pe bază de estrogeni în monoterapie.

Accident vascular cerebral

Riscul unui accident vascular cerebral este de aproximativ 1,5 ori mai mare la femeile care utilizează terapie de substituție hormonală comparativ cu persoanele care nu iau aceste medicamente. Numărul suplimentar de cazuri de accident vascular cerebral din cauza utilizării terapiei de substituție hormonală crește odată cu vârsta.

Dintre femeile în jurul vârstei de 50 de ani care nu utilizează terapie de substituție hormonală, se preconizează că, în medie, pe parcursul unei perioade de 5 ani, 8 femei din 1000 vor avea un accident vascular cerebral. La femeile în jurul vârstei de 50 de ani care utilizează terapie de substituție hormonală, vor exista 11 cazuri la 1000 de utilizatoare, pe parcursul a 5 ani (adică 3 cazuri suplimentare).

Efectul DUAVIVE asupra riscului de accident vascular cerebral ar putea fi în același interval precum combinația TSH estrogen-progestin.

Alți factori care pot crește riscul unui accident vascular cerebral includ:

- înaintarea în vârstă
- tensiunea arterială mare
- fumatul
- consumul excesiv de alcool
- bătăi neregulate ale inimii

Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală

Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, spuneți medicului chirurg că luați DUAVIVE. Este posibil să fie necesar să întrerupeți tratamentul cu DUAVIVE timp de aproximativ 4 până la 6 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală, pentru a reduce riscul formării unui cheag de sânge (vezi Cheaguri de sânge la nivelul venelor). Întrebați-l pe medicul dumneavoastră când puteți să reîncepeți administrarea acestui medicament.

Dacă aveți nelămuriri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Alte afecțiuni

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă monitorizeze în cazul în care prezentați vreuna dintre următoarele afecțiuni:

- afecțiuni ale rinichilor
- concentrații deja crescute ale grăsimilor în sânge (trigliceride)
- afecțiuni ale ficatului
- astm bronșic
- convulsii (epilepsie)
- migrene
- lupus eritematos sistemic (LES – o afecțiune rară a sistemului imunitar care afectează multe organe)
- retenție de lichide

Terapia cu estrogeni nu previne pierderea memoriei. Există unele dovezi de risc crescut de pierdere a memoriei la femeile care au început un tratament cu estrogeni după vârsta de 65 ani. Cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

DUAVIVE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați alte medicamente.

Unele medicamente pot interfera cu efectul DUAVIVE. Acest lucru poate duce la sângerare neregulată. Acest aspect este valabil pentru medicamentele următoare:

- Medicamente pentru epilepsie (cum sunt fenobarbital, fenitoină și carbamazepină);
- Medicamente pentru tuberculoză (cum sunt rifampicină, rifabutină);
- Medicamente pentru infecția cu HIV (cum sunt nevirapină, efavirenz, ritonavir și nelfinavir);
- Remedii din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)

DUAVIVE poate influența modul în care acționează alte medicamente:

- Un medicament pentru epilepsie (lamotrigină), deoarece aceasta poate crește frecvența convulsiilor

Sarcina și alăptarea

Acest medicament este indicat numai la femeile aflate în postmenopauză. Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă. Nu luați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

DUAVIVE are efecte minore asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Dacă aveți amețeli după ce luați acest medicament, trebuie să evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

S-a raportat faptul că bazedoxifena, o componentă a acestui medicament, cauzează probleme de vedere, cum este vederea încețoșată. Dacă se întâmplă aceasta, trebuie să evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când medicul dumneavoastră vă spune că sunteți în siguranță să o faceți.

DUAVIVE conține lactoză, sucroză, maltitol lichid, glucoză și sorbitol

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține sorbitol 0,0088 mg în fiecare comprimat.

3. Cum să luați DUAVIVE

Medicul dumneavoastră va încerca să vă prescrie cea mai mică doză posibilă pentru a vă trata simptomele și pentru cea mai scurtă perioadă posibilă. Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care considerați că doza este prea puternică sau nu este suficient de puternică.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigură.

Doza recomandată este de un comprimat pe zi.
Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă.

Puteți lua comprimatul în orice moment al zilei, cu sau fără alimente; cu toate acestea, sunteți sfătuită să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi, deoarece aceasta vă va ajuta să vă reamintiți că trebuie să luați medicamentul.

Trebuie să continuați să luați acest medicament în întreaga perioadă indicată de medicul dumneavoastră. Pentru ca acest medicament să aibă efect, trebuie luat zilnic, conform prescripției.

Dacă luați mai mult DUAVIVE decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați prea multe comprimate este posibil să aveți greață (senzație de rău) sau vărsături. Este posibil să simțiți o sensibilitate la nivelul sânilor, amețeli, dureri abdominale, somnolență/oboseală sau să aveți sângerări vaginale pentru o perioadă.

Dacă uitați să luați DUAVIVE

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat după ce vă aduceți aminte. Cu toate acestea, în cazul în care este aproape timpul să luați următorul comprimat, săriți peste comprimatul uitat și luați numai următorul comprimat programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați DUAVIVE

Dacă hotărâți să opriți administrarea acestui medicament înainte de a termina cura prescrisă, trebuie să vă adresați mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți tratamentul cu DUAVIVE și adresați-vă imediat unui medic în cazul în care manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Mai puțin frecvente: pot afecta 1 din 100 de persoane

- Dacă manifestați dureri de cap asemănătoare migrenelor sau dureri de cap severe

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- Semne ale formării unui cheag de sânge, cum sunt umflarea dureroasă și înroșirea la nivelul gambei, durerile în piept apărute brusc sau dificultățile la respirație.
- Semne ale formării unui cheag de sânge la nivelul ochiului (venă retiniană), cum sunt tulburări de vedere la unul din ochi, inclusiv pierderea vederii, durerea și umflarea la nivelul ochiului, mai ales dacă acestea se instalează brusc.
- O reacție alergică severă – simptomele pot include respirație șuierătoare instalată brusc și dureri sau senzație de constricție în piept, umflare a pleoapelor, feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație, colaps
- Vi se umflă ochii, nasul, buzele, gura, limba sau gâtul, dificultăți la respirație, amețeață severă sau leșin, erupții pe piele (simptome de angioedem)
- Simptome de pancreatită care pot include dureri severe la nivelul porțiunii superioare a abdomenului care iradiază spre spate, însoțite de umflare la nivelul abdomenului, febră, greață și vărsături
- Declanșare bruscă a durerilor abdominale și pierdere de sânge roșu aprins prin materiile fecale, cu sau fără diaree, din cauza obstrucției bruște a unei artere care irigă intestinele (colită ischemică)
- Infarct miocardic - simptomele vor include de obicei dureri, inclusiv dureri în piept care iradiază spre mandibulă, gât și partea superioară a brațului. Pe lângă durere, este posibil să prezentați transpirații, senzație de lipsă de aer, oboseală, greață și leșin

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

- O creștere semnificativă a tensiunii arteriale (simptomele pot include dureri de cap, oboseală, amețeli)
- Eritem polimorf: simptomele pot include erupții pe piele cu pete roz-roșii, în special la nivelul palmelor sau picioarelor, care pot evolua spre formarea de bășici. Puteți dezvolta ulcerații la nivelul gurii, ochilor sau organelor genitale și să faceți febră

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- Alte reacții oculare (vedeți scânteii sau flash-uri luminoase, îngustarea câmpului vizual și inflamarea ochiului sau pleoapei)

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Dureri la nivelul abdomenului (dureri de stomac)

Frecvente: pot afecta 1 din 10 de persoane

- Spasme musculare (inclusiv crampe la nivelul picioarelor)
- Constipație
- Diaree
- Greață
- Candidoză (infecție fungică la nivelul vaginului)
- Creșteri ale valorilor trigliceridelor (grăsimi din sânge)

Mai puțin frecvente: pot afecta 1 din 100 de persoane

- Afecțiuni ale veziculei biliare (de exemplu, formarea de pietre în interiorul veziculei biliare, inflamație a veziculei biliare (colecistită))

Următoarele reacții adverse au fost observate atunci când estrogenii conjugați și/sau bazedoxifena (componentele active ale acestui medicament), au fost folosite în monoterapie și acestea pot apărea, de asemenea, și la acest medicament:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Bufeuri
- Crampe musculare
- Umflare vizibilă la nivelul feței, mâinilor, gambelor, labelor picioarelor sau gleznelor (edem periferic).

Frecvente: pot afecta 1 din 10 de persoane

- Dureri la nivelul sânilor, sensibilitate la nivelul sânilor, sâni umflați
- Scurgeri la nivelul mameloanelor
- Dureri la nivelul articulațiilor
- Alopecie (pierdere a părului)
- Modificări ale greutății (creștere sau scădere)
- Creșteri ale valorilor enzimelor ficatului (identificate prin testarea de rutină a funcției ficatului)
- Gură uscată
- Somnolență
- Mâncărimi (urticarie)
- Erupții trecătoare la nivelul pielii
- Mâncărimi

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- Inflamație la nivelul vaginului

- Scurgeri la nivelul vaginului
- Eroziuni la nivelul colului uterin, observate la examinarea medicală
- Cheaguri de sânge la nivelul venelor picioarelor
- Cheaguri de sânge la nivelul plămânilor
- Cheaguri de sânge într-o venă din spatele ochiului (venă retiniană) care poate duce la pierderea vederii
- Greață (senzație de rău)
- Dureri de cap
- Migrenă
- Amețeală
- Schimbări de dispoziție
- Senzație de nervozitate
- Depresie
- Pierdere a memoriei (demență)
- Modificări ale interesului față de sex (creștere a sau scădere a libidoului)
- Modificări ale culorii pielii la nivelul feței sau a altor părți ale organismului
- Creștere în exces a părului
- Dificultăți la purtarea lentilelor de contact

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- Dureri pelvine
- Modificări ale țesutului sânelui
- Vărsături
- Senzație de iritabilitate
- Un efect asupra modului în care sunt controlate valorile zahărului din sânge (glucoza), inclusiv creștere a concentrației de glucoză din sânge
- Agravare a astmului bronșic
- Agravare a epilepsiei (convulsii)
- Creștere a mengiioamelor benigne, o tumoră necanceroasă a membranelor din jurul creierului sau măduvei spinării

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

- Umflături roșii dureroase la nivelul pielii
- Agravare a coreei (o afecțiune neurologică deja existentă, caracterizată prin mișcări spastice involuntare ale corpului)
- Mărire a hemangioamelor hepatice, tumori benigne (necanceroase) ale ficatului
- Scădere a valorilor calciului din sânge (hipocalcemie); frecvent, nu vor exista simptome care să sugereze scăderea valorilor calciului, dar dacă hipocalcemia este severă este posibil să vă simțiți obosită, cu o stare generală de rău, deprimată și deshidratată. Acestea pot fi însoțite de dureri osoase și abdominale. Pot apărea pietre la rinichi, care pot cauza dureri severe în regiunea mijlocie a spatelui (colică renală).
- Agravare a porfiriei, o afecțiune rară a sângelui care este transmisă pe cale ereditară (moștenită).

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- Palpitații (conștientizare a bătăilor inimii)
- Ochi uscat, durere oculară, scăderea acuității vizuale, tulburări de vedere, blefarospasm (clipire involuntară, anormală sau spasme ale pleoapelor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#) Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează DUAVIVE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate.

După deschiderea plicului care conține blisterul, a se utiliza în decurs de 60 de zile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul dumneavoastră cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DUAVIVE

Substanțele active sunt estrogeni conjugați și bazedoxifenă. Fiecare comprimat conține estrogeni conjugați 0,45 mg și acetat de bazedoxifenă, echivalent cu bazedoxifenă 20 mg.

Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, sucroză, monopalmitat de sucroză, polidextroză (E1200, care conține glucoză și sorbitol) și maltitol lichid (vezi pct. 2), celuloză microcristalină, celuloză pulbere, hidroxipropilceluloză, hidroxietilceluloză, stearat de magneziu, acid ascorbic, hipromeloză (E464), povidonă (E1201), poloxamer 188, fosfat de calciu, dioxid de titan (E171), macrogol (400), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172) și propilen glicol (E1520).

Cum arată DUAVIVE și conținutul ambalajului

Comprimatul cu eliberare modificată DUAVIVE 0,45 mg/20 mg este un comprimat de culoare roz, de formă ovală, inscripționat pe o față cu „0.45/20”.

Comprimatele cu eliberare modificată sunt furnizate în cutii cu blistere din PVC/Aclar/PVC care conțin 28 de comprimate. Fiecare cutie conține blister sigilat într-un plic din folie de aluminiu cu absorbant de oxigen.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.