

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním

### 2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 0,45 mg estrogenu coniugata a bazedoxifeni acetat odpovídající 20 mg bazedoxifenum.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 96,9 mg sacharosy (včetně 0,7 mg sacharosy ve formě sacharóza-monopalmitát), 59,8 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a 0,2 mg roztoku maltitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Růžová oválná tableta s řízeným uvolňováním o velikosti 12 mm, na jedné straně má vyraženo „0.45/20“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek DUAVIVE je indikován k:

léčbě příznaků nedostatku estrogenu u žen po menopauze s dělohou (nejméně 12 měsíců po poslední menstruaci), pro které není vhodná léčba přípravky obsahujícími progestin.

Zkušenosti s léčením žen starších než 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Při zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních příznaků by mělo být použito nejnižší účinné dávkování podávané po nejkratší dobu (viz bod 4.4).

Doporučená dávka přípravku DUAVIVE je 0,45 mg konjugovaných estrogenů (CE) a 20 mg bazedoxifenu v jedné tabletě podávané perorálně jednou denně.

Když pacientka zapomene užít tabletu, měla by ji užít v okamžiku, kdy si na ni vzpomene. V léčbě je třeba pokračovat jako dříve. Pokud pacientka zapomene užít více než jednu tabletu, měla by užít pouze poslední z nich, nikoli vyšší než obvyklou dávku ve snaze vynechané tablety vynahradit.

##### Zvláštní populace

###### *Starší pacientky*

Přípravek DUAVIVE nebyl studován u žen starších než 75 let. Podle dostupných dat není třeba dávku

upravovat s ohledem na věk (viz bod 5.2). Zkušenosti s léčbou žen starších než 65 let jsou omezené.

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika CE/bazedoxifenu nebyla u pacientek s poruchou funkce ledvin hodnocena. Proto se podávání přípravku u těchto pacientek nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika CE/bazedoxifenu nebyla u pacientek s poruchou funkce jater hodnocena. Podávání přípravku je u těchto pacientek kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Pediatriká populace*

U pediatriké populace nemá přípravek DUAVIVE odpovídající použití.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek DUAVIVE lze užívat kdykoli během dne bez ohledu na stravování (viz bod 5.2). Tablety je třeba polykat vcelku.

### **4.3 Kontraindikace**

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Diagnóza či anamnéza karcinomu prsu nebo podezření na toto onemocnění.
- Diagnóza či anamnéza zhoubných nádorů závislých na estrogeneru (např. endometriální karcinom) nebo podezření na toto onemocnění.
- Nediagnostikované genitální krvácení.
- Neléčená endometriální hyperplazie.
- Diagnóza nebo anamnéza žilní tromboembolie (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie nebo trombóza retinální žíly).
- Známé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4).
- Diagnóza nebo anamnéza tepenné tromboembolické nemoci (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda).
- Akutní onemocnění jater nebo anamnéza onemocnění jater v případě, že testy funkce jater nevykazují normální hodnoty.
- Přípravek DUAVIVE je indikován pouze pro ženy po menopauze a plodné ženy jej užívat nesmí (viz body 4.6 a 5.3).
- Porfyrie.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při léčbě postmenopauzálních příznaků by mělo být užívání přípravku DUAVIVE zahájeno jen k léčbě příznaků, které negativně ovlivňují kvalitu života. V každém případě je třeba alespoň jednou ročně riziko a přínos užívání léku pečlivě zvažovat. Léčba by měla pokračovat jen tehdy, pokud přínos převažuje nad rizikem.

Ženy užívající DUAVIVE by neměly současně užívat progestiny, dodatečné estrogény ani selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM).

Přípravek DUAVIVE nebyl studován v léčbě předčasné menopausy.

#### Lékařské vyšetření a následující kontroly

Před zahájením nebo obnovením léčby pomocí přípravku DUAVIVE je třeba zaznamenat úplnou osobní a rodinnou anamnézu. Potom by mělo následovat klinické vyšetření (včetně vyšetření pánevní oblasti a prsů) na základě kontraindikací a zde uvedených upozornění. Během léčby doporučujeme

pravidelné kontroly odpovídající četností a povahou individuálním potřebám ženy. Ženy by měly být informovány o tom, jaké změny prsů je třeba nahlásit lékaři nebo zdravotní sestře (viz část „Karcinom prsu“ níže). Veškerá vyšetření, včetně vyšetření pomocí přístrojů, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálními vyšetřovacími praktikami a klinickými potřebami jednotlivých žen.

### Potíže vyžadující kontrolu

Pokud se vyskytnou následující potíže nebo se již v minulosti vyskytly či došlo k jejich zhoršení vlivem těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, musí být pacientka během léčby pod přísným lékařským dohledem. Během léčby pomocí přípravku DUAVIVE může dojít k výskytu nebo zhoršení následujících potíží:

- Děložní myomy nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických onemocnění (viz níže)
- Rizikové faktory nádorů závislých na estrogenu, např. dědičnost karcinomu prsu prvního stupně
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. jaterní adenoma)
- Diabetes mellitus s cévními komplikacemi i bez nich
- Cholelitiáza
- Migréna nebo silná bolest hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Anamnéza endometriální hyperplazie (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

### Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčbu je třeba přerušit při zjištění kontraindikací (např. žilní tromboembolie, cévní mozková příhoda nebo těhotenství) nebo v následujících případech:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Výrazné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt silné (migrenosní) bolesti hlavy

### Endometriální hyperplazie a karcinomy

Při podávání samotných estrogenů po delší časové období dochází u žen s neporušenou dělohou ke zvýšení rizika endometriální hyperplazie a karcinomu. Pozorovaný nárůst rizika výskytu endometriálního karcinomu je u pacientek užívajících samotné estrogenu dvoj- až dvanáctinásobný oproti pacientkám, které samotné estrogenu neuvžívají. Riziko závisí na délce léčby a dávce estrogenů. Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšené po dobu nejméně 10 let. Ženy užívající přípravek DUAVIVE by neměly užívat jiné estrogenu, jelikož by mohlo dojít ke zvýšení rizika endometriální hyperplazie a endometriálního karcinomu.

Přítomnost bazedoxifenu v přípravku DUAVIVE snižuje riziko endometriální hyperplazie, která může být příčinou endometriálního karcinomu.

Během léčby se může vyskytnout krvácení z průniku nebo špinění. Pokud se v průběhu léčby objeví krvácení z průniku nebo špinění, případně pokračuje i po ukončení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčiny. Vyšetření mohou zahrnovat také endometriální biopsii, která vyloučí endometriální malignitu.

### Karcinom prsu

U žen léčených samotnými estrogenu byla prokázána možnost zvýšeného rizika karcinomu prsu, které závisí na délce léčby.

Testy Iniciativy pro zdraví žen (WHI - Women's Health Initiative) neprokázaly v souvislosti s léčbou samotnými estrogény zvýšení rizika karcinomu prsu u žen po hysterektomii. Během pozorovacích studií bylo zaznamenáno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je výrazně nižší než u pacientek užívajících kombinaci estrogenů a progestagenů (viz bod 4.8). Riziko se objevuje během několika let užívání, ale po několika (nanejvýš pěti) letech od ukončení léčby se vrací do normy.

Vliv přípravku DUAVIVE na riziko výskytu karcinomu prsu není znám.

### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií vaječníků je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že dlouhodobé užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Vliv přípravku DUAVIVE na riziko výskytu karcinomu ovarií není znám.

### Žilní tromboembolie (VTE)

V klinických testech až s dvouletou dobou trvání byl u žen po menopauze užívajících CE/bazedoxifen zjištěn výskyt VTE (viz bod 4.8). V případě výskytu nebo podezření na VTE musí být léčba přípravkem DUAVIVE okamžitě ukončena.

Modulátory SERM (včetně bazedoxifenu) a samotné estrogény riziko VTE zvyšují (viz bod 4.8).

S hormonální léčbou souvisí 1,3–3násobné zvýšení rizika výskytu VTE. Výskyt takového případu je pravděpodobnější během prvního roku hormonální substituční léčby než později (viz bod 4.8).

Pacientky s trombofilními potížemi jsou vystaveny zvýšenému riziku VTE a hormonální léčba může toto riziko ještě zvýšit. Přípravek DUAVIVE je u těchto pacientek kontraindikován (viz bod 4.3).

Všeobecně známé rizikové faktory VTE zahrnují užívání estrogenů, pokročilý věk, závažné chirurgické zákroky, dlouhodobou nehybnost, obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/šestinedělí, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Názory na roli křečových žil na výskyt VTE se různí. Po chirurgickém zákroku je třeba předcházet VTE přijetím profylaktických opatření, stejně jako u všech ostatních pacientů po operaci. Pokud po elektivním chirurgickém zákroku bude následovat dlouhodobá nehybnost, doporučujeme přípravek DUAVIVE čtyři až šest týdnů před zákrokem dočasně vysadit. Léčbu doporučujeme obnovit, až když bude pacientka zcela pohyblivá. Ženy, které užívají přípravek DUAVIVE, by se měly pravidelně pohybovat také během cestování, při kterém dochází k dlouhodobé nehybnosti.

U žen bez osobní anamnézy VTE, které však mají příbuzné prvního stupně s anamnézou trombózy v raném věku, může být nabídnuto vyšetření po důkladném objasnění jeho možností (ne všechny trombofilické potíže lze odhalit pomocí vyšetření). Pokud bude zjištěna trombofilická porucha, která nesouvisí s trombózou u členů rodiny nebo je „závažná“ (tj. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či kombinace několika poruch), bude hormonální léčba kontraindikována.

U žen, které podstupují chronickou léčbu antikoagulancii, je třeba přínosy a rizika hormonální léčby pečlivě zvážit.

Pokud se VTE či podezření na ni vyskytne po zahájení léčby, je třeba užívání přípravku DUAVIVE okamžitě ukončit. Pokud si ženy budou vědomy potenciálně tromboembolických příznaků (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest hrudníku, dyspnoe), měly by okamžitě kontaktovat svého lékaře.

Ischemická choroba srdeční (CAD - Coronary artery disease)

U žen, které postupují léčbu samotnými estrogeny (bez ohledu na přítomnost CAD), nebyla randomizovanými kontrolovanými studiemi prokázána ochrana před infarktem myokardu. Randomizovaná kontrolovaná data neprokázala zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii, které podstupují léčbu samotnými estrogeny.

#### Ischemická cévní mozková příhoda

S léčbou samotnými estrogeny je spojeno až 1,5násobné zvýšení rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění v závislosti na věku ani době, která uplynula od menopausy. Protože je však základní riziko cévní mozkové příhody velmi závislé na věku, celkové riziko cévní mozkové příhody se u žen, které podstupují hormonální léčbu, bude s přibývajícím věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Vliv přípravku DUAVIVE na riziko cévní mozkové příhody není znám.

V případě výskytu nebo podezření na cévní mozkovou příhodu musí být léčba přípravkem DUAVIVE okamžitě ukončena (viz bod 4.3).

#### Další zdravotní potíže

- Estrogeny mohou způsobovat retenci tekutin. Pacientky se srdečními poruchami či poruchami funkce ledvin by proto měly být během léčby pomocí přípravku DUAVIVE pečlivě sledovány.
- Pacientky v terminální fázi nedostatečnosti ledvin by měly být pečlivě sledovány, protože lze předpokládat, že se úroveň cirkulujících estrogenových složek přípravku DUAVIVE bude zvyšovat. Podávání přípravku se u těchto pacientek nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).
- Ženy s již existující hypertriglyceridemií je třeba během léčby estrogeny důkladně sledovat. Ve výjimečných případech se v souvislosti s touto chorobou při estrogenové léčbě může vyskytnout velké zvýšení triglyceridů v krevní plazmě, které způsobuje pankreatitidu. Léčba pomocí CE/bazedoxifenu nebyla testována u žen se základní hladinou triglyceridů > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). U klinických studií až s dvouletou dobou trvání doprovázelo užívání CE/bazedoxifenu zvýšení koncentrace triglyceridů v séru přibližně o 16 % ve 12. měsíci a o 20 % v 24. měsíci. Proto by se měla zvážit každoroční kontrola hladiny triglyceridů v séru.
- Léčba pomocí CE/bazedoxifenu nebyla testována u pacientek s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2) nebo anamnézou cholestatické žloutenky. U žen s poruchou funkce jater mohou být estrogeny nedokonale metabolizovány. V případě žen s anamnézou cholestatické žloutenky související s minulým užíváním estrogenů nebo s těhotenstvím je třeba postupovat opatrně a v případě opětovného výskytu léčbu pomocí přípravku DUAVIVE ukončit.
- Při klinických testech léčby pomocí CE/bazedoxifenu byly zaznamenány případy cholecystitidy (< 1%). U žen po menopauze užívajících estrogeny bylo zaznamenáno také 2–4násobné zvýšení rizika onemocnění žlučníku, které vyžaduje chirurgický zákrok (viz bod 4.8).
- Estrogeny zvyšují hladinu tyroxin vázajícího globulinu (TBG - thyroid binding globulin) a způsobují tak zvýšenou hladinu cirkulujících hormonů štítné žlázy, kterou lze měřit pomocí jódu vázaného v proteinech (PBI - protein-bound iodine), hladiny T4 (stanoveno sloupcem nebo radioimunoesejí) nebo hladiny T3 (stanoveno radioimunoesejí). Dochází ke snížení vychytávání T3, které odpovídá zvýšené hladině TBG. Koncentrace volných T4 a volných T3 zůstávají nezměněny. V séru může dojít také ke zvýšení hladiny jiných vázajících proteinů, tj. globulinu vázajícího kortikoid (CBG - corticoid binding globulin) a globulinu vázajícího pohlavní

hormony (SHBG - sex-hormone-binding globulin), což způsobuje zvýšenou cirkulaci kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstávají nezměněny. Může dojít ke zvýšení hladiny jiných plazmatických proteinů (angiotenzinogen/reninový substrát, alpha-1 antitrypsin, ceruloplasmin).

Léčba estrogenu nezlepšuje kognitivní funkce. U žen, které zahájí kontinuální léčbu samotnými estrogenu po 65 letech věku, bylo doloženo zvýšené riziko pravděpodobnosti demence.

Vliv přípravku DUAVIVE na riziko demence není znám.

Přípravek DUAVIVE obsahuje laktosu, sacharosu, glukosu (v polydextrose a tekutém maltitolu) a sorbitol (v polydextrose). Pacientky se vzácnými dědičnými potížemi, jako jsou intolerance galaktosy, deficiencie laktasy, intolerance fruktosy, porucha vstřebávání glukosy-galaktosy nebo nedostatek sacharosy-isomaltasy, by tento lék neměly užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Výsledky klinické studie interakce mezi léčivými přípravky provedené s přípravkem DUAVIVE a studií interakce s CE a monoterapií bazedoxifenem jsou shrnuty níže.

##### Konjugované estrogenu

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že estrogenu jsou částečně metabolizovány enzymy cytochromu P450, včetně CYP3A4. Avšak v klinické studii interakce mezi léčivými přípravky mělo opakované podávání 200 mg itrakonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, minimální účinek na farmakokinetiku CE (měřeno podle estronu a equilinu) a bazedoxifenu podávaných v jedné dávce CE 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg.

Metabolismus estrogenu lze zvýšit současným podáváním substancí indukujících příslušné enzymy. Patří mezi ně například antikonvulziva (fenobarbital, fenytoin nebo karbamazepin) a antiinfektiva (rifampicin, rifabutin, nevirapin nebo efavirenz). Ritonavir a nelfinavir, ačkoli patří mezi silné inhibitory, mají naopak indukční vlastnosti při současném podávání se steroidovými hormony. Metabolismus estrogenu mohou indukovat také bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Z klinického hlediska může zvýšený metabolismus estrogenu vést ke snížení účinku a změnám v děložním krvácení.

##### Bazedoxifen

Bazedoxifen je metabolizován v zažívacím traktu a játrech prostřednictvím enzymů uridindifosfát-glukuronosyltransferázy (UGT). Metabolismus bazedoxifenu lze zvýšit současným podáváním substancí, které indukují enzymy UGT, například rifampicinu, fenobarbitalu, karbamazepinu nebo fenytoinu, a mohou tak systémovou koncentraci bazedoxifenu snížit. Snížení hladiny bazedoxifenu může provázet zvýšené riziko endometriální hyperplazie. Pokud se v průběhu léčby objeví krvácení z průniku nebo špinění, případně pokračuje i po ukončení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčiny. Vyšetření mohou zahrnovat také endometriální biopsii, která vyloučí endometriální malignitu (viz bod 4.4).

Bazedoxifen nepodléhá metabolismu prostřednictvím cytochromu P450 nebo jen velmi málo. Bazedoxifen neindukuje ani neinhibuje činnost hlavních izoenzymů cytochromu CYP a pravděpodobně nebude prostřednictvím metabolismu zprostředkovaného cytochromem CYP interagovat s jinými současně podávanými léčivými přípravky.

Mezi bazedoxifenem a následujícími léčivými přípravky nebyly zaznamenány žádné podstatné farmakokinetické interakce: ibuprofen, atorvastatin a azithromycin nebo antacida s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého. Na základě schopnosti bazedoxifenu vázat plazmatické proteiny *in vitro* není pravděpodobná interakce s warfarinem, digoxinem ani diazepamem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek DUAVIVE je určen pouze pro ženy po menopauze a je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz bod 4.3). O užívání přípravku DUAVIVE těhotnými ženami nejsou k dispozici žádná data. Pokud během léčby přípravkem DUAVIVE dojde k otěhotnění, musí být léčba okamžitě zastavena.

Výsledky většiny dosud vypracovaných epidemiologických studií týkajících se neúmyslného vystavení plodu estrogenům neindikují žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

Studie na králících prokázaly reprodukční toxicitu samotného bazedoxifenu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známé.

### Kojení

Přípravek DUAVIVE je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Není známo, zda dochází k vylučování bazedoxifenu do mateřského mléka. V mléku matek užívajících CE bylo nalezeno zjištělné množství estrogenu. Bylo prokázáno, že podávání estrogenu kojícím matkám snižuje kvantitu i kvalitu mléka.

### Fertilita

Ke zjištění účinků kombinace CE a bazedoxifenu na reprodukci nebyly provedeny žádné studie na zvířatech.

Studie na potkanech prokázaly nežádoucí účinky bazedoxifenu na fertilitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známé.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek DUAVIVE má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Klinické testy monoterapie za použití bazedoxifenu prokázaly nežádoucí účinek somnolence a pacientky by si proto měly být vědomy potenciálního účinku na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U pacientek, kterým je v rámci monoterapie podáván bazedoxifen, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny vizuální příznaky jako snížená ostrost vidění nebo zamlžené vidění. Pokud se podobné příznaky objeví, pacientky by se měly vyhnout řízení a obsluhování strojů, které vyžadují přesné vizuální vnímání, dokud příznaky neustoupí či dokud se o bezpečnosti obsluhování strojů neporadí s lékařem.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost CE/bazedoxifenu byla hodnocena na vzorku 4 868 žen po menopauze, které se účastnily pěti studií 3. fáze. Z tohoto vzorku bylo 1 585 žen léčeno 0,45 mg CE/20 mg bazedoxifenu a 1 241 bylo podáváno placebo. Hodnotilo se dlouhodobé vystavení CE/bazedoxifenu po dobu až 2 let. 3 322 žen bylo CE/bazedoxifenu vystaveno po dobu alespoň jednoho roku a 1 999 žen bylo přípravku vystaveno po dobu dvou let.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem jsou bolesti břicha, které se v klinických studiích vyskytly u více než 10 % pacientek.

Vzácně může dojít k vážným žilním tromboembolickým příhodám (v méně než 1 případě z 1 000 pacientek).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka obsahuje nežádoucí účinky pozorované u CE/bazedoxifenu (n = 3 168) v klinických studiích kontrolovaných placebem. Nežádoucí účinky jsou kategorizovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace		Vulvovaginální kandidóza		
Cévní poruchy				Žilní tromboembolická příhoda (plicní embolie, trombóza retinální žíly, hluboká žilní trombóza nebo tromboflebitida)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Zácpa, průjem, nauzea		
Poruchy jater a žlučových cest			Cholecystitida	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče		
Vyšetření		Snížení triglyceridů v krvi		

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Riziko karcinomu prsu

Riziko karcinomu prsu související s užíváním samostatných estrogenů popisuje několik studií. Veškerá rizika pro uživatelky samostatných estrogenů jsou podstatně nižší než v případě uživatelek kombinace estrogenů a progestagenů. Poměr rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4). Níže jsou uvedeny výsledky největších randomizovaných studií kontrolovaných placebem (studie organizace WHI) a největší epidemiologická studie (MWS - Million Women Study).

US WHI – skupina užívající samostatný estrogen – dodatečné riziko karcinomu prsu po pětiletém užívání

Věk (roky)	Výskyt na 1 000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelek ET za pět let (95% interval spolehlivosti)
CE – samostatný estrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

\*Studie organizace WHI u žen po odstranění dělohy, která neprokazuje zvýšení rizika karcinomu prsu.



„Milion Women Study“ (skupina užívající samostatný estradiol) – odhadované dodatečné riziko karcinomu prsu během 5 let užívání.

Věk (roky)	Další případy na 1 000 žen bez HRT za pět let	Poměr rizika <sup>#</sup>	Další případy na 1 000 uživatelů ET za pět let (95% interval spolehlivosti)
Jen estradiol			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

\* Na základě míry výskytu v rozvojových zemích

<sup>#</sup> Celkový poměr rizika. Poměr rizika není konstantní, ale zvyšuje se se vzrůstající délkou užívání.

### Riziko endometriálního karcinomu

#### *Ženy po menopauze s dělohou*

Riziko endometriálního karcinomu se týká přibližně 5 z 1 000 žen s dělohou, které nepodstupují hormonální substituční léčbu.

U žen s dělohou se použití hormonální substituční léčby se samotnými estrogény nedoporučuje, protože zvyšuje riziko výskytu endometriálního karcinomu (viz bod 4.4). V závislosti na délce léčby samotným estrogenem a dávkou estrogenu se nárůst rizika endometriálního karcinomu v epidemiologických studiích pohybuje mezi 5 a 55 samostatnými případy diagnostikovanými na 1 000 žen ve věku mezi 50 a 65 lety.

Bazedoxifen obsažený v přípravku DUAVIVE snižuje riziko endometriální hyperplazie, ke které může dojít při užívání samostatného estrogenu (viz bod 4.4). Endometriální hyperplazie může být příčinou endometriálního karcinomu.

### Karcinom ovarií

Používání HRT obsahující samotný estrogen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neušly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50 - 54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50 - 54 let, které HRT neušly, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

### Riziko žilní tromboembolie

Studie léčby osteoporózy bazedoxifenem (průměrný věk = 66,5 roku) zaznamenaly výskyt VTE na 1 000 let ženy v období 3leté studie ve výši 2,86 ve skupině užívající bazedoxifen (20 mg) a 1,76 ve skupině užívající placebo. V případě 5leté studie byla míra výskytu 2,34 ve skupině užívající bazedoxifen (20 mg) a 1,56 ve skupině užívající placebo. Po 7 letech byla míra výskytu VTE na 1 000 žen za 1 rok 2,06 ve skupině užívající bazedoxifen a 1,36 ve skupině užívající placebo.

Užívání estrogenu riziko VTE zvyšuje (viz bod 4.4). Výskyt podobné reakce je pravděpodobnější během prvního roku léčby. Níže jsou shrnuty výsledky největší randomizované studie:

Studie WHI – skupina užívající samotný estrogen – dodatečné riziko VTE během 5 let užívání

Věk (roky)	Výskyt na 1 000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelů ET
Perorálně podávaný samostatný estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

\*studie žen bez dělohy

## Riziko ischemické cévní mozkové příhody

S léčbou samotnými estrogeny je spojeno až 1,5násobné zvýšení rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko nezávisí na věku ani na délce léčby, protože je však na věku velmi závislé základní riziko, celkové riziko cévní mozkové příhody se u žen, které podstupují hormonální léčbu, bude s přibývajícím věkem zvyšovat (bod 4.4). Dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody za pět let používání bylo vyhodnoceno v největší randomizované studii u žen bez dělohy (WHI) ve věku 50–59 let.

Kombinované studie WHI – Dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody\* během 5 let používání

Věk (roky)	Výskyt na 1 000 žen za pět let ve skupině užívající placebo	Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti	Další případy na 1 000 uživatelk HRT za pět let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*nebylo rozlišováno mezi ischemickou a krvácivou cévní mozkovou příhodou.

## Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s monoterapií pomocí CE nebo bazedoxifenu

Nežádoucí účinky jsou kategorizovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) či neznámé (kategorii nelze z dostupných dat odhadnout).

Nežádoucí účinky zaznamenané v souvislosti s monoterapií pomocí CE.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace		Vaginitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)			Růst benigního meningeomu; fibrocystické onemocnění prsu	Zvětšení jaterního hemangiomu
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Angioedém; anafylaktoidní nebo anafylaktická reakce; kopřivka	
Poruchy metabolismu a výživy			Intolerance glukosy	Zhoršení porfyrie; hypokalcemie (u pacientů s chorobou, která je činí náchylnými k těžké hypokalcemii)
Psychiatrické poruchy		Demence; deprese; změny nálad; změny libida	Podrážděnost	

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému		Migréna; bolesti hlavy; závrať; nervozita	Zhoršení epilepsie	Zhoršení chorey
Poruchy oka		Intolerance vůči kontaktním čočkám		
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Zhoršení astma	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea	Pankreatitida; ischemická kolitida; zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Abnormální ochlupení; vyrážka; pruritus; chloasma		Erythema multiforme; erythema nodosum
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie; křeče nohou			
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsou	Bolestivost prsů, zvýšená citlivost, zvětšení, výtok, leukorea	Změna v cervikálním ektropiu a sekreci	Bolest v pánvi	
Vyšetření	Změny hmotnosti (zvýšení nebo snížení)			Zvýšení krevního tlaku

Nežádoucí účinky zaznamenané v souvislosti s monoterapií pomocí basedoxifenu.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy nervového systému		Somnolence		
Poruchy oka			Trombóza retinální žíly	Poruchy zraku / oční poruchy*
Srdeční poruchy				Palpitace
Cévní poruchy	Nával horka		Hluboká žilní trombóza; povrchní tromboflebitida	
Respirační, hrudní a mediastální poruchy			Plicní embolie	

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu nežádoucích účinků			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Gastrointestinální poruchy		Sucho v ústech		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Kopřivka; vyrážka; pruritus		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové křeče (včetně křeče nohou)			
Celkové poruchy a lokální reakce v místě podání	Periferní otok			
Vyšetření		Zvýšení hladiny triglyceridů v krvi; alaninaminotransferázy; aspartátaminotransferázy		

\*U pacientek, kterým je v rámci monoterapie podáván bazedoxifen, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny oční poruchy jiného typu než retinální venózní trombóza. K těmto hlášením patří snížená ostrost vidění, zamlžené vidění, fotopsie, porucha zorného pole, zhoršení zraku, suchost očí, otok očních víček, blefarospasmus, bolest očí a otok očí. Skutečná povaha těchto účinků je nejasná. Pokud se vyskytnou oční poruchy, je třeba pacientkám doporučit, aby vyhledaly lékařskou pomoc.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

V případě předávkování přípravkem DUAVIVE neexistuje specifické antidotum a léčba je zaměřena na příznaky.

Mezi příznaky předávkování léčivými přípravky obsahujícími estrogen u dospělých a dětí patří nauzea, zvracení, zvýšená citlivost prsů, závrať, bolest břicha, ospalost/únava; u žen může dojít ke krvácení při vysazení přípravku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému; estrogény, kombinace s jinými léčivy: kód ATC: G03CC07

### Mechanismus účinku

Přípravek DUAVIVE kombinuje CE se selektivním modulátorem estrogenových receptorů (SERM), bazedoxifenem, což se označuje jako tkáňově selektivní estrogenový komplex (TSEC). Aktivními složkami CE jsou především sulfátové estery estronu, sírany equilinu a 17 $\alpha$ / $\beta$ - estradiol. Tyto látky nahrazují úbytek tvorby estrogenu u žen v menopauze a zmírňují příznaky menopausy. Poněvadž estrogény podporují růst endometria, zvyšují samotné estrogény riziko endometriální hyperplazie a karcinomu. Přidání bazedoxifenu, který působí jako antagonist estrogenových receptorů v děloze, výrazně snižuje riziko endometriální hyperplazie vyvolané estrogenem u žen, které nepodstoupily hysterektomii.

### Informace z klinických hodnocení

#### Zmírnění příznaků nedostatku estrogenu a vzorce krvácení

Zmírnění příznaků menopausy bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby. Ve studii o délce 12 týdnů došlo při podávání CE 0,45 mg/bazedoxifenu 20 mg k významnému snížení množství a závažnosti návalů horka v porovnání s placebem v týdnu 4 a 12.

V jedné studii byla hlášena amenorea u 97 % žen, které užívaly CE 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg v průběhu 10. až 12. měsíce. Nepravidelné krvácení a špinění bylo hlášeno ve skupině s CE 0,45 mg/bazedoxifenem 20 mg u 7 % žen v průběhu prvních 3 měsíců léčby a u 3 % žen v průběhu 10. až 12. měsíce.

V další studii byla hlášena amenorea u 95 % žen, které užívaly CE 0,45 mg/bazedoxifen 20 mg v průběhu 10. až 12. měsíce. Nepravidelné krvácení a špinění bylo hlášeno ve skupině s CE 0,45 mg/bazedoxifenem 20 mg u 6 % žen v průběhu prvních 3 měsíců léčby a u 5 % žen v průběhu 10. až 12. měsíce.

#### Hustota prsní tkáně

Podávání CE 0,45 mg/bazedoxifenu 20 mg prokázalo ve srovnání s placebem podobné změny mamografické hustoty za 1 rok léčby.

#### Účinky na hustotu kostního minerálu (BMD)

V jednorocní studii podávání CE 0,45 mg/bazedoxifenu 20 mg prokázalo významný rozdíl od výchozí hodnoty v BMD bederní páteře (+1,52 %) ve 12. měsíci v porovnání s placebem. Tato změna BMD byla podobná změně pozorované při podávání samotného bazedoxifenu 20 mg (+1,35 %) a menší než změna pozorovaná při podávání CE 0,45 mg/medroxyprogesteronu 1,5 mg (+2,58 %) v téže studii.

#### Starší pacientky

Nebyla provedena žádná studie léčby CE/bazedoxifenem u žen ve věku 75 let a starších. Z celkového počtu žen léčených CE/bazedoxifenem 20 mg ve fázi III klinických studiích bylo 2,4 % (n=77) ve věku  $\geq$  65 let. Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u žen ve věku  $>$  65 let a u žen mladších, nelze však vyloučit zvýšenou citlivost u některých starších pacientek.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií přípravku DUAVIVE u všech podskupin pediatrické populace v souvislosti s okolnostmi „léčby příznaků nedostatku estrogenů u žen po menopauze“ (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie CE/bazedoxifenu byly provedeny u zdravých žen po menopauze, u kterých došlo k menopauze přirozeně nebo které podstoupily oboustrannou ovariektomii.

Následné vícenásobné dávky CE 0,45 mg/bazedoxifenu 20 mg, střední hodnoty ustáleného stavu farmakokinetických parametrů pro CE a bazedoxifen (upravené výchozí hodnoty pro celkový estron) jsou shrnuty níže.

Střední hodnota ± Farmakokinetické parametry ustáleného stavu pro jednotlivou dávku (n=24)

	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>ss</sub> (ng h/ml)
Bazedoxifen	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Upravené výchozí hodnoty celkového estronu	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

### Absorpce

Po jednotlivé dávce CE/bazedoxifenu jsou bazedoxifen a výchozí upravený celkový estron absorbovány po dobu t<sub>max</sub> přibližně 2 hodiny a 8,5 hodin v tomto pořadí. Když byly jednotlivé dávky CE 0,625 mg/bazedoxifen 20 mg podávány s jídlem s vysokým obsahem tuku, nedošlo k ovlivnění hodnoty bazedoxifen C<sub>max</sub>, ale AUC vzrostl přibližně o 25 %. Jídlo má malý nebo žádný vliv na expozici CE.

CE/bazedoxifen lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Při následném podávání bazedoxifenu samostatně byl pozorován lineární nárůst v koncentracích plazmy pro jednotlivé dávky od 0,5 mg až do 120 mg a pro vícenásobné denní dávky od 1 mg do 80 mg. Absolutní biologická dostupnost bazedoxifenu je přibližně 6 %.

CE jsou rozpustné ve vodě a jsou dobře absorbovány gastrointestinálním traktem po uvolnění z léčivého přípravku. Proporcionalita dávky estrogenu byla hodnocena ve dvou studiích CE. Nárůst proporcionality dávky u AUC a C<sub>max</sub> byl pozorován v celé škále od 0,3 mg do 0,625 mg CE pro celkový (konjugovaný plus nekonjugovaný) equilin, celkový výchozí upravený estron a nekonjugovaný výchozí upravený estron.

### Distribuce

Distribuce konjugovaných estrogenů a bazedoxifenu po podání CE/bazedoxifenu nebyla studována.

Po podání intravenózní dávky 3 mg samotného bazedoxifenu je distribuční objem 14,7 ± 3,9 l/kg. Bazedoxifen je silně vázán (98 % - 99 %) na plazmatické proteiny *in vitro*, ale neváže se na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG).

Distribuce exogenních estrogenů je podobná distribuci endogenních estrogenů. Estrogeny jsou v těle široce distribuovány a obecně se vyskytují ve vyšších koncentracích v cílových orgánech pohlavních hormonů. Estrogeny se pohybují v krevním oběhu převážně vázané na SHBG a albumin.

### Biotransformace

Metabolická dispozice konjugovaných estrogenů a bazedoxifenu po podání konjugovaných estrogenů/bazedoxifenu nebyla studována.

Exogenní estrogény jsou metabolizovány stejným způsobem jako endogenní estrogény. Cirkulující estrogény existují v dynamické rovnováze metabolických interkonverzí. 17 $\beta$ -estradiol se reverzibilně přeměňuje na estron a oba se mohou přeměnit na estriol, který je hlavním močovým metabolitem. U žen po menopauze je významná část cirkulujících estrogenů přítomna v podobě sulfátových konjugátů, zejména estron sulfátu, který slouží jako cirkulující rezervoár pro tvorbu aktivních estrogenů. U žen po menopauze byla zjištěna metabolická dispozice bazedoxifenu po perorálním podání 20 mg radioaktivně značeného bazedoxifenu. Bazedoxifen je u žen rozsáhle metabolizován. Hlavní metabolickou cestou je glukuronidace. Je patrný malý či žádný metabolizmus zprostředkovaný cytochromem P450. Hlavním cirkulujícím metabolitem je bazedoxifen-5-glukuronid. Koncentrace tohoto glukuronidu jsou přibližně 10krát vyšší než u nezměněného bazedoxifenu v plazmě.

### Eliminace

Po jedné dávce CE/bazedoxifenu upravené podle základní hodnoty je celkový estron (který představuje CE) eliminován s poločasem přibližně 17 hodin. Bazedoxifen je eliminován s poločasem přibližně 30 hodin. Při každodenním podávání je dosaženo ustálených koncentrací druhý týden.

Složky CE, 17 $\beta$ -estradiol, estron a estriol jsou vylučovány v moči společně s glukuronidem a sulfátovými konjugáty.

Clearance bazedoxifenu je  $0,4 \pm 0,1$  l/h/kg při i.v. podání. Hlavní vylučovací cestou radioaktivně značeného bazedoxifenu je stolice, méně než 1 % dávky je eliminováno v moči.

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

Bezpečnost a účinnost CE/bazedoxifenu nebyla u žen starších 75 let hodnocena.

Farmakokinetika jedné dávky 20 mg bazedoxifenu byla hodnocena ve studii u 26 zdravých žen po menopauze. Ve srovnání s ženami ve věku 51 až 64 let (n=8) a ženami 65 až 74 let (n=8) se projevilo průměrně 1,5násobné zvýšení AUC a u žen starších 75 let (n=8) se projevilo 2,6násobné zvýšení AUC. Toto zvýšení lze s největší pravděpodobností vysvětlit změnami ve funkci jater způsobenými věkem.

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika CE/bazedoxifenu nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena.

Pro bazedoxifen jsou k dispozici omezené klinické údaje (n=5) u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min.). Těmto subjektům byla podávána jednotlivá dávka 20 mg bazedoxifenu. V moči je eliminováno zanedbatelné množství (<1 %) bazedoxifenu. Při zhoršené funkci ledvin je patrný malý nebo žádný vliv na farmakokinetiku bazedoxifenu.

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika CE/bazedoxifenu nebyla u žen s poruchou funkce jater hodnocena.

Dispozice jednotlivé dávky 20 mg bazedoxifenu byla porovnáována s ženami s poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A [n=6], B [n=6] a C [n=6]) a subjektů s normální funkcí jater (n=18). V průměru se u žen s poruchou funkce jater projevilo 4,3násobné zvýšení AUC ve srovnání s kontrolním vzorkem. U žen s jaterní nedostatečností nebyla bezpečnost a účinnost dále hodnocena. Použití CE/bazedoxifenu u této populace je kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

#### *Index tělesné hmotnosti (BMI)*

Ve farmakokinetické studii (n=24) měl BMI malý vliv na systémovou expozici k CE a bazedoxifenu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie kancerogenity, mutagenity a poškození fertility s CE/bazedoxifenem nebyly prováděny. Následující údaje jsou založeny na závěrech ve studiích s bazedoxifenem.

V 6měsíčních studiích kancerogenity u transgenních myší byl pozorován zvýšený výskyt benigních ovariálních granulózobuněčných nádorů u myších samic, které dostávaly 150 nebo 500 mg/kg/denně. Systémová expozice (AUC) bazedoxifenu u těchto skupin byl 35násobek a 69násobek hodnoty u žen po menopauze, kterým bylo podáváno 20 mg/denně po dobu 14 dnů.

Ve dvouleté studii kancerogenity u potkanů byl pozorován vyšší výskyt benigních, ovariálních granulózobuněčných nádorů u potkaních samic při koncentraci v potravě 0,03 % a 0,1 %. Systémová expozice (AUC) bazedoxifenu u těchto skupin byl 2,6násobek a 6,6násobek hodnoty u žen po menopauze, kterým bylo podáváno 20 mg/denně po dobu 14 dnů.

Pozorování benigních ovariálních granulózobuněčných nádorů u myších a potkaních samic, kterým byl podáván bazedoxifen je účinek lékové skupiny SERM související s farmakologií hlodavců při léčbě během jejich reprodukčního života, kdy jsou jejich vaječníky funkční a odpovídají na hormonální stimulaci.

Bazedoxifen způsoboval kortikomedulární nefrokalcinózu a zlepšoval spontánní chronické progresivní nefropatie (CPN) u samic potkanů. Parametry moči byly patologicky změněny. V dlouhodobých studiích byly pozorovány nádory ledvin (adenomy a karcinomy) ve všech testovaných dávkách, s největší pravděpodobností v důsledku tohoto chronického poškození ledvin. Vzhledem k tomu, že chronické progresivní nefropatie a kortikomedulární nefrokalcinóza jsou s největší pravděpodobností nefropatie specifické pro potkany, nejsou tyto nálezy pravděpodobně významné pro člověka. Ve dvouleté studii kancerogenity byl bazedoxifen potkanům podáván perorálně v potravě v dávkách 0 %, 0,003 %, 0,01 %, 0,03 % nebo 0,1 %, které vedlo k poměrům expozice 0,05 až 4 u samic a 0,26 až 6,61násobek u samic. Dávkovací poměry na základě plochy povrchu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) navíc vedly přibližně k 0,6 až 22násobku u samic a 1,0 až 29násobku u samic, klinická dávka je 20 mg.

V 18měsíční studii kostní účinnosti starších ovariektomizovaných opic cynomolgus byly pozorovány karcinomy ledvinových buněk. Tyto nádory jsou považovány za přirozené karcinomy ledvinových buněk, u nichž je známo, že se vyskytují u starých primátů mimo člověka a je nepravděpodobné, že by byly významné u lidí. Bazedoxifen podávaný perorálně opicím v dávkách 0, 0,2, 0,5, 1, 5 nebo 25 mg/kg/denně vedl k poměrům expozice s násobkem 0,05 až 16,3, na základě plochy povrchu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) přibližně s násobkem 0,2 až 24 klinické dávky 20 mg.

Bazedoxifen nebyl genotoxický ani mutagenní v baterii testů, včetně analýzy bakteriální reverzní mutace *in vitro*, analýzy dopředné mutace buněk savců *in vitro* na thymidinkinázu (TK+/-) lokus v myších buňkách lymfomu L5178Y, analýzy chromozomové aberace *in vitro* v ováriu čínského křečka (CHO) a analýzy mikrojaderných myší *in vivo*.

Studie reprodukční toxicity a poškození fertility s CE/bazedoxifenem nebyly prováděny. Následující údaje jsou založeny na závěrech ve studiích s bazedoxifenem.

V králičích studiích s bazedoxifenem byly u plodů zaznamenány potraty a zvýšený výskyt anomálií srdce (defekt komorového septa) a kosterního systému (zpožděná osifikace, deformace, porucha souososti, zejména u páteře a lebky) při toxických dávkách během těhotenství  $\geq 0,5$  mg/kg/denně (1,5násobek lidské expozice). Léčba potkanů pomocí bazedoxifenu při toxických dávkách během těhotenství  $\geq 1$  mg/kg/denně ( $\geq 0,4$ násobek lidské dávky na základě plochy povrchu těla) vedla ke snížení počtu živých plodů a k poklesu tělesné hmotnosti plodů. Nebyly pozorovány žádné vývojové anomálie plodů.

Samicím potkanů byly podávány denní dávky 0,3 až 30 mg/kg (0,15 až 14,6násobek lidské dávky na základě plochy povrchu těla,  $\text{mg}/\text{m}^2$  [dávka 20 mg/kg u lidí odpovídá 12,3  $\text{mg}/\text{m}^2$ ]) před a během páření s neléčenými samci. Ve všech skupinách samic léčených bazedoxifenem byly negativně ovlivněny estrální cyklus a plodnost.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE



## **6.1 Seznam pomocných látek**

### Jádro tablety s konjugovanými estrogény

Monohydrát laktosy  
Mikrokrytalická celuloza  
Celulosový prášek  
Hypromelosa 2208/100 000  
Magnesium-stearát  
Fosforečnan vápenatý

### Inertní plnicí potah

Sacharosa  
Mikrokrytalická celuloza  
Hyprolosa  
Hypromelosa 2910/6 ( E 464)  
Hypromelosa 2910/15  
Makrogol 400

### Bazedoxifenový aktivní potah

Sacharosa  
Hypromelosa 2910/3  
Sacharosa-monopalmitát  
Kyselina askorbová

### Barevný potah

Hypromelosa 2910/6  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Červený oxid železitý (E172)

### Bezbarvý potah

Hyetelosa  
Povidon (E1201)  
Polydextrosa (E1200)  
Roztok maltitolu  
Poloxamer 188

### Potisková barva

Černý oxid železitý (E172)  
Isopropylalkohol  
Racemický propylenglykol (E1520)  
Hypromelosa 2910/6

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po otevření blistru spotřebujte do 60 dnů.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

UPVC/ Monochlorotrifluorethylen blistr obsahuje 28 tablet s řízeným uvolňováním.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/14/960/001

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. prosince 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. dubna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.