

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio modificato contiene 0,45 mg di estrogeni coniugati e bazedoxifene acetato equivalente a 20 mg di bazedoxifene.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa a rilascio modificato contiene 96,9 mg di saccarosio (comprende 0,7 mg di saccarosio sotto forma di saccarosio monopalmitato), 62,9 mg di lattosio (monoidrato), 0,2 mg di maltitolo liquido, 0,0176 mg di glucosio e 0,0088 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato.

Compressa a rilascio modificato di colore rosa, di forma ovale, da 12 mm, che riporta "0,45/20" impresso su un lato.

4. informazioni Cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

DUAVIVE è indicato per il trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne postmenopausali, non isterectomizzate (dopo almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale) per le quali la terapia contenente progestinici non sia appropriata.

L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore ai 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per l'inizio e il proseguimento del trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere impiegata la dose minima efficace per la più breve durata possibile (vedere paragrafo 4.4).

La dose raccomandata è di 0,45 mg di estrogeni coniugati (EC) e 20 mg di bazedoxifene (BZA) da assumere sotto forma di una singola compressa orale, una volta al giorno.

Se una compressa viene dimenticata, dovrà essere assunta appena la paziente se ne ricorda. La terapia dovrà quindi essere continuata come prima. Se si è dimenticata più di una compressa, si dovrà assumere solo la più recente; la paziente non dovrà assumere il doppio della dose normale per compensare le compresse dimenticate.

Popolazioni speciali

Anziani

EC/BZA non è stato studiato in donne di età superiore ai 75 anni. In base ai dati disponibili non è necessario nessun adattamento del dosaggio in funzione dell'età (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza

nel trattamento di donne di età superiore ai 65 anni è limitata.

Danno renale

La farmacocinetica di EC/BZA non è stata valutata in pazienti che presentano danno renale. L'impiego in questa popolazione non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di EC/BZA non sono state valutate in pazienti che presentano compromissione epatica. L'impiego in questa popolazione è controindicato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'impiego di EC/BZA nella popolazione pediatrica non è rilevante.

Modo di somministrazione

Uso orale.

EC/BZA può essere assunto a qualsiasi ora del giorno, a prescindere dai pasti (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere ingerite intere.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Cancro della mammella accertato, sospetto o pregresso.
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati, pregressi o sospetti (ad es. cancro dell'endometrio).
- Sanguinamento genitale non diagnosticato.
- Iperplasia dell'endometrio non trattata.
- Tromboembolia venosa in atto o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi della vena retinica).
- Disturbi trombofilici accertati (ad es. deficit di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4).
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o pregressa (ad es. infarto miocardico, ictus).
- Epatopatia acuta o anamnesi di epatopatia nel caso in cui le prove di funzionalità epatica non siano tornate alla normalità.
- EC/BZA non deve essere assunto da donne in età fertile o in allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).
- Porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nel trattamento dei sintomi postmenopausali, la terapia con EC/BZA deve essere iniziata esclusivamente per sintomi che influenzano negativamente la qualità della vita. In tutti i casi, dovrà essere effettuata un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici almeno una volta all'anno e il trattamento dovrà essere proseguito solo nel caso in cui i benefici superino i rischi.

Le donne che assumono EC/BZA non devono assumere progestinici, altri estrogeni o modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERM, *selective oestrogen receptor modulator*).

DUAVIVE (EC/BZA) non è stato studiato nel trattamento della menopausa precoce.

Esame medico/follow up

Prima di iniziare o riprendere il trattamento con EC/BZA, si deve raccogliere un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame obiettivo (comprendente pelvi e mammelle) deve essere guidato dall'anamnesi e dalle controindicazioni e precauzioni per l'impiego. Durante il trattamento, si raccomanda di effettuare controlli periodici di natura e frequenza modulate sulle necessità della singola paziente. Le donne devono essere informate circa le modificazioni delle mammelle da segnalare al medico o all'infermiere (vedere di seguito 'Cancro della mammella'). Dovranno essere effettuati esami diagnostici, compresi opportuni esami di imaging quali la mammografia, in conformità alle procedure di screening attualmente accettate, modificate in funzione delle necessità cliniche della singola paziente.

Condizioni che necessitano di monitoraggio

Se è presente una qualsiasi delle seguenti condizioni, se si è verificata in precedenza e/o si è aggravata durante la gravidanza o trattamenti ormonali precedenti, la paziente dovrà essere monitorata attentamente. Si deve tenere presente che queste condizioni potrebbero ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con EC/BZA, in particolare:

- Leiomioma (fibromi dell'utero) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad esempio ereditarietà di 1° grado per il cancro della mammella
- Ipertensione
- Patologie epatiche (ad esempio adenoma del fegato)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o (grave) cefalea
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi di iperplasia dell'endometrio (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi

Motivi per un'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere interrotta nel caso in cui venga scoperta una controindicazione (ad esempio tromboembolia venosa, ictus e gravidanza) e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzionalità epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Nuova insorgenza di cefalea tipo emicrania

Iperplasia e carcinoma dell'endometrio

Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio aumenta in seguito alla somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati. L'aumento del rischio di cancro dell'endometrio segnalato tra le utilizzatrici di soli estrogeni è da 2 a 12 volte superiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata del trattamento e della dose degli estrogeni. Dopo l'interruzione del trattamento il rischio può restare elevato per almeno 10 anni. Le donne che assumono EC/BZA non devono assumere altri estrogeni perché questo potrebbe aumentare il rischio di iperplasia dell'endometrio e di carcinoma dell'endometrio.

L'aggiunta di bazedoxifene in EC/BZA riduce il rischio di iperplasia dell'endometrio, che può essere un precursore del carcinoma dell'endometrio.

Durante il trattamento si potrebbero verificare metrorragie da interruzione o perdite. Se le metrorragie

da interruzione o le perdite si presentano dopo qualche tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo che la terapia è stata interrotta, se ne dovrà accertare la causa, con esami che potrebbero comprendere una biopsia dell'endometrio per escludere la presenza di tumore maligno endometriale.

Cancro della mammella

L'evidenza generale dimostra un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono una TOS a base di soli estrogeni; l'aumento del rischio dipende dalla durata di assunzione della TOS.

Lo studio Women's Health Initiative (WHI) non ha riscontrato nessun aumento del rischio di cancro della mammella in donne isterectomizzate che assumono una terapia a base di soli estrogeni.

Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella nelle donne che utilizzano solo estrogeni, che è inferiore rispetto a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

I risultati derivanti da un'ampia metanalisi hanno dimostrato che, dall'interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, e il tempo necessario per tornare al basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo.

Uno studio osservazionale con un follow-up medio di 22 mesi ha mostrato che il rischio di insorgenza di cancro della mammella in coloro che utilizzano EC/BZA potrebbe rientrare nello stesso intervallo riscontrato nelle donne che assumono una terapia ormonale combinata a base di estrogeni e progestinici. L'effetto a lungo termine di EC/BZA sul rischio di insorgenza di cancro della mammella non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni, che si manifesta entro 5 anni di utilizzo e si riduce con il tempo dopo l'interruzione.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una terapia ormonale sostitutiva combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

L'effetto di EC/BZA sul rischio di cancro dell'ovaio non è noto.

Tromboembolia venosa (TEV)

Nel corso di studi clinici durati fino a 2 anni, condotti in donne postmenopausali con EC/BZA, sono stati segnalati casi di TEV (vedere paragrafo 4.8). Se si dovesse verificare o sospettare un evento di TEV, EC/BZA dovrà essere interrotto immediatamente.

I SERM (compreso il bazedoxifene) e gli estrogeni determinano individualmente un aumento del rischio di TEV (vedere paragrafo 4.8).

La terapia ormonale è associata a un aumento di 1,3-3 volte del rischio di sviluppo di TEV. La comparsa di un tale evento è più probabile nel primo anno di terapia ormonale sostitutiva che successivamente (vedere paragrafo 4.8).

Le pazienti affette da condizioni trombofiliche sono soggette a un rischio maggiore di TEV e la terapia ormonale può aumentare tale rischio. L'impiego di EC/BZA è controindicato in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono impiego di estrogeni, età avanzata, intervento chirurgico maggiore, immobilizzazione prolungata, obesità (IMC > 30 kg/m²), periodo della gravidanza/postparto, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste unanimità relativamente al possibile ruolo delle vene varicose nella TEV. Come per tutti i pazienti postoperatori, devono essere prese in considerazione misure profilattiche per prevenire l'insorgenza di TEV in seguito a un intervento chirurgico. Se si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente l'impiego di EC/BZA da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non dovrà ricominciare fino a quando la paziente non avrà riacquisito una completa mobilità. Inoltre, alle donne che assumono EC/BZA deve essere consigliato di fare periodicamente del movimento durante i viaggi che comportino un'immobilizzazione prolungata.

Alle donne che non presentano anamnesi personale di TEV, ma che hanno un parente di primo grado con anamnesi di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un attento counselling sulle limitazioni dello stesso (solo una parte dei difetti trombofilici viene identificata dallo screening). Se si identifica un difetto trombofilico correlato alla trombosi in membri della famiglia o se il difetto è "grave" (ad esempio deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C o una combinazione di difetti) la terapia ormonale è controindicata.

Per le donne che seguono già una terapia anticoagulante cronica è necessaria un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici della terapia ormonale.

Se dopo l'inizio della terapia si dovesse verificare o sospettare un evento di TEV, EC/BZA dovrà essere interrotto immediatamente. Le donne devono essere avvisate di contattare immediatamente il medico se avvertono un potenziale sintomo tromboembolico (ad es. tumefazione dolorosa di una gamba, improvviso dolore al torace, dispnea).

Malattia coronarica

Studi controllati randomizzati non hanno mostrato evidenza di protezione dall'infarto miocardico nelle donne affette o meno da malattia coronarica, trattate con terapia a base di soli estrogeni. Dati randomizzati controllati non hanno indicato un aumento del rischio di malattia coronarica nelle donne isterectomizzate che utilizzano una terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

La terapia a base di soli estrogeni è associata a un aumento fino a 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo per le donne che assumono una terapia ormonale aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Uno studio osservazionale con un follow-up medio di 10-11 mesi ha mostrato che il rischio di ictus in coloro che utilizzano EC/BZA potrebbe rientrare nello stesso intervallo riscontrato nelle donne che assumono una terapia ormonale combinata a base di estrogeni e progestinici. L'effetto a lungo termine di EC/BZA sul rischio di ictus non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Se si dovesse verificare o sospettare un ictus, EC/BZA dovrà essere interrotto immediatamente (vedere paragrafo 4.3).

Altre condizioni

- Gli estrogeni possono causare ritenzione di liquidi e quindi le pazienti affette da disfunzione cardiaca o renale devono essere monitorate attentamente durante il trattamento con EC/BZA.
- Le pazienti affette da insufficienza renale terminale devono essere strettamente controllate perché ci si aspetta che il livello dei componenti estrogenici circolanti di

- EC/BZA sarà maggiore. L'impiego in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
- Le donne con ipertrigliceridemia pre-esistente dovranno essere seguite attentamente durante il trattamento con estrogeni perché sono stati segnalati rari casi di forti aumenti dei trigliceridi plasmatici, che hanno portato a sviluppo di pancreatite con la terapia estrogenica in presenza di questa condizione. L'associazione EC/BZA non è stata studiata in donne con livelli basali di trigliceridi >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). Nel corso di studi clinici durati fino a 2 anni, l'uso di EC/BZA è stato associato a un aumento della concentrazione di trigliceridi sierici di circa il 16% al mese 12 e del 20% al mese 24 rispetto al basale. Di conseguenza, occorre prendere in considerazione l'effettuazione del monitoraggio annuale dei livelli di trigliceridi sierici.
 - L'uso di EC/BZA non è stato studiato in pazienti con funzionalità epatica ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2) o anamnesi di ittero colestatico. Gli estrogeni potrebbero essere scarsamente metabolizzati nelle donne con funzionalità epatica ridotta. Nelle donne con anamnesi di ittero colestatico associato a uso pregresso di estrogeni o a gravidanza si dovrà prestare cautela e, in caso di recidiva, EC/BZA dovrà essere interrotto.
 - È stato segnalato un aumento da 2 a 4 volte del rischio di colecistopatia con necessità di intervento chirurgico in donne postmenopausali che assumevano estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Monitorare attentamente le pazienti trattate con EC/BZA per identificare i segni di sviluppo di malattia della colecisti.
 - Gli estrogeni determinano un aumento della globulina di legame tiroidea (TBG, *thyroid binding globulin*), che causa un incremento dell'ormone tiroideo totale circolante, misurato in termini di iodio legato alle proteine (PBI, *protein-bound iodine*), livelli di T4 (mediante colonna o dosaggio radioimmunologico) o livelli di T3 (mediante dosaggio radioimmunologico). La captazione di T3 su resina è ridotta e riflette l'elevata globulina di legame tiroidea. Le concentrazioni di T4 e di T3 liberi sono inalterate. Possono risultare elevati i livelli sierici di altre proteine di legame, quali la globulina legante i corticosteroidi (CBG, *corticoid binding globulin*) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG, *sex-hormone-binding globulin*), che determinano un aumento rispettivamente dei corticosteroidi e degli ormoni sessuali circolanti. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono invariate. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (angiotensinogeno/substrato della renina, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).

L'impiego di una terapia a base di estrogeni non migliora le funzioni cognitive. Esistono alcune evidenze di un aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano l'impiego di una terapia continuata a base di soli estrogeni a un'età superiore ai 65 anni.

L'effetto di EC/BZA sul rischio di demenza non è noto.

Contenuto di eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio, saccarosio, glucosio (in polidestrosio e maltitolo liquido) e sorbitolo (in polidestrosio).

Lattosio, saccarosio e glucosio

Le pazienti che soffrono di rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit totale di lattasi, di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di deficit della sucralisomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Sorbitolo

Questo medicinale contiene sorbitolo, che può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali somministrati in concomitanza. Si deve tenere in considerazione l'effetto additivo di tutte le fonti di sorbitolo da altri medicinali somministrati in contemporanea e dall'alimentazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati di uno studio clinico d'interazione tra farmaci condotto con EC/BZA e degli studi d'interazione con EC o bazedoxifene in monoterapia sono riassunti di seguito.

Estrogeni coniugati

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che gli estrogeni vengono parzialmente metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, incluso il CYP3A4. Tuttavia, in uno studio clinico d'interazione tra farmaci, la somministrazione ripetuta di 200 mg di itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, ha avuto effetti minimi sulla farmacocinetica degli EC (in base ai livelli di estrone ed equilina) e del bazedoxifene se somministrato con un'unica dose di EC 0,45 mg/BZA 20 mg.

Il metabolismo degli estrogeni può essere incrementato dall'uso di sostanze che inducono notoriamente l'azione degli enzimi farmaco-metabolizzanti quali gli anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antinfettivi (ad esempio rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come forti inibitori, mostrano al contrario proprietà di induzione se impiegati in concomitanza con ormoni steroidei. Le preparazioni erboristiche contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni. Clinicamente, un aumento del metabolismo degli estrogeni può portare a una riduzione del loro effetto e a cambiamenti del profilo del sanguinamento dell'utero.

Bazedoxifene

Il metabolismo del bazedoxifene può essere incrementato dall'uso concomitante di sostanze note per indurre l'uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT), quali rifampicina, fenobarbital, carbamazepina e fenitoina, e questo può portare a una minore concentrazione sistemica del bazedoxifene. Una riduzione dell'esposizione al bazedoxifene può essere associata a un aumento del rischio di iperplasia dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4).

Il bazedoxifene non è soggetto o è soggetto solo minimamente al metabolismo mediato dal citocromo P450 (CYP). Il bazedoxifene non induce né inibisce l'attività dei principali isoenzimi del CYP ed è improbabile che interagisca con medicinali somministrati in concomitanza per effetto del metabolismo mediato dal CYP.

Non sono state rilevate interazioni farmacocinetiche significative tra il bazedoxifene e i seguenti medicinali: ibuprofene, atorvastatina e azitromicina o un antiacido contenente idrossidi di alluminio e magnesio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

EC/BZA è indicato esclusivamente per l'uso in donne postmenopausali ed è controindicato nelle donne in età fertile (vedere paragrafo 4.3). Non esistono dati relativi all'uso di EC/BZA in donne in gravidanza. Se ha inizio una gravidanza durante il trattamento con EC/BZA, questo deve essere immediatamente interrotto.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici effettuati fino a oggi sull'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano alcun effetto teratogeno o fetotossico.

Studi condotti nei conigli hanno mostrato una tossicità riproduttiva per il bazedoxifene in monoterapia (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Allattamento

EC/BZA è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se il

bazedoxifene sia escreto nel latte umano. Nel latte di madri che assumevano EC sono state rilevate quantità misurabili di estrogeni. La somministrazione di estrogeni a madri che allattano al seno ha mostrato di ridurre la quantità e la qualità del latte.

Fertilità

Non è stato effettuato nessuno studio sugli animali per valutare gli effetti sulla riproduzione dell'associazione EC/BZA.

Studi condotti con il bazedoxifene nei ratti hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

EC/BZA altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Nel corso di studi clinici con bazedoxifene in monoterapia, è stata segnalata sonnolenza come reazione avversa; le pazienti devono essere avvertite di questo effetto potenziale sulla guida di veicoli e sull'uso di macchinari.

In pazienti trattate con bazedoxifene in monoterapia vi sono state segnalazioni post-marketing di sintomi visivi quali disturbo dell'acuità visiva o visione offuscata. Se si presentano tali sintomi, le pazienti devono evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari che richiedano un'accurata percezione visiva fino a quando i sintomi non si saranno risolti o fino a quando si saranno consultate con un medico sulla sicurezza di tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

La reazione avversa segnalata più comunemente è stato il dolore addominale, che si è presentato in oltre il 10% delle pazienti degli studi clinici.

Raramente (meno di 1 caso ogni 1.000 pazienti) possono verificarsi eventi tromboembolici venosi seri.

Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

La tabella che segue riporta le reazioni avverse osservate con EC/BZA (n = 3.168) durante studi clinici controllati con placebo. Le reazioni avverse sono state classificate come molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza della comparsa delle reazioni avverse			
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi vulvovaginale		
Patologie vascolari				Eventi tromboembolici venosi (comprese embolia polmonare, trombosi della vena retinica, trombosi venosa profonda e tromboflebite).
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Costipazione; diarrea; nausea		
Patologie epatobiliari			Colecistite	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Esami diagnostici		Trigliceridi ematici aumentati		

Descrizione di determinate reazioni avverse

Rischio di cancro della mammella

Il rischio di cancro della mammella associato all'impiego di soli estrogeni è segnalato in diversi studi. L'aumento del rischio per coloro che utilizzano una terapia a base di soli estrogeni è inferiore rispetto a quello che si osserva in coloro che impiegano associazioni di estrogeno-progestinico. Il livello del rischio dipende dalla durata di utilizzo (vedere paragrafo 4.4). Sono presentate le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del maggiore studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e della maggiore metanalisi di studi epidemiologici prospettici.

Braccio con trattamento con soli estrogeni (ET) dello studio WHI negli Stati Uniti - rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1.000 donne nel braccio del placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi aggiuntivi su 1.000 donne nel braccio ET in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
Solo estrogeni coniugati equini			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

**Studio WHI in donne isterectomizzate, che non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro della mammella*

La più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1.000 donne mai trattate con terapia ormonale sostitutiva in un periodo di 5 anni (50-54 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1.000 donne trattate con TOS dopo 5 anni
Solo estrogeni			
50	13,3	1,2	2,7

*Dato trattdai tassi basali di incidenza in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1.000 donne mai trattate con TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1.000 donne trattate con TOS dopo 10 anni
Solo estrogeni			
50	26,6	1,3	7,1

*Dato tratto dai tassi basali di incidenza in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

Rischio di cancro dell'endometrio

Donne postmenopausali non isterectomizzate

Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 casi su 1.000 donne non isterectomizzate che non utilizzano una terapia ormonale sostitutiva.

Nelle donne non isterectomizzate, l'impiego di terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni non è raccomandata perché determina un aumento del rischio di cancro dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4). A seconda della durata della terapia con solo estrogeno e della dose impiegata, l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio negli studi epidemiologici variava tra i 5 e i 55 casi supplementari diagnosticati ogni 1.000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni.

EC/BZA contiene bazedoxifene, che riduce il rischio di iperplasia dell'endometrio, che si può presentare con l'impiego di soli estrogeni (vedere paragrafo 4.4). L'iperplasia dell'endometrio potrebbe essere un precursore del cancro dell'endometrio.

Cancro dell'ovaio

L'impiego di terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni è stato associato a un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una terapia ormonale sostitutiva rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni, l'assunzione di un trattamento ormonale sostitutivo di 5 anni determina circa 1 diagnosi aggiuntiva su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una terapia ormonale sostitutiva, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Rischio di tromboembolia venosa

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi con bazedoxifene (età media = 66,5 anni), il tasso di TEV su 1.000 anni-donna durante il periodo dello studio della durata di 3 anni è stato di 2,86 nel gruppo del bazedoxifene (20 mg) e di 1,76 nel gruppo del placebo; durante il periodo dello studio della durata di 5 anni è stato di 2,34 nel gruppo del bazedoxifene (20 mg) e 1,56 nel gruppo del placebo. Dopo 7 anni il tasso di TEV su 1.000 anni-donna è stato di 2,06 nel gruppo del bazedoxifene (20 mg) e di 1,36 nel gruppo del placebo.

È noto che gli estrogeni determinano un aumento del rischio di TEV (vedere paragrafo 4.4). La comparsa di tale reazione è più probabile nel primo anno di trattamento. Di seguito sono riassunti i dati provenienti dai maggiori studi randomizzati:

Studi WHI, braccio di trattamento con soli estrogeni - rischio aggiuntivo di TEV su 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1.000 donne nel braccio del placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi aggiuntivi su 1.000 donne nel braccio ET
Solo estrogeni orali*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*studio su donne isterectomizzate

Rischio di ictus ischemico

La terapia a base di soli estrogeni è associata a un rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte superiore. Tale rischio relativo non è dipendente dall'età o dalla durata di utilizzo, ma poiché il rischio al basale dipende fortemente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che assumono una terapia a base di estrogeni aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4). Il rischio aggiuntivo di ictus ischemico su un periodo di cinque anni di utilizzo è stato valutato nel corso del più grande studio randomizzato su donne isterectomizzate (WHI) di età compresa tra 50 e 59 anni.

Studi WHI combinati - rischio aggiuntivo di ictus ischemico* in 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1.000 donne nel braccio del placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di terapia ormonale sostitutiva in un periodo di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*non è stata effettuata alcuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico.

Reazioni avverse segnalate durante il trattamento con EC e/o bazedoxifene in monoterapia

Le reazioni avverse sono state classificate come molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse osservate durante il trattamento con EC in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza della comparsa delle reazioni avverse			
	Comune	Non comune	Rara	Molto rara
Infezioni ed infestazioni		Vaginite		
Tumori benigni, maligni e non specificati (compresi cisti e polipi)			Potenziamento della crescita di meningioma benigno; mastopatia fibrocistica	Ingrandimento di emangioma epatico
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Angioedema; reazioni anafilattiche/anafilattoidi; orticaria	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Intolleranza al glucosio	Esacerbazione della porfiria; ipocalcemia (in pazienti con malattia che può predisporre a grave ipocalcemia)
Disturbi psichiatrici		Demenza; depressione; umore alterato; variazioni della libido	Irritabilità	
Patologie del sistema nervoso		Eemicrania; cefalea; capogiro; nervosismo	Esacerbazione dell'epilessia	Esacerbazione della corea
Patologie dell'occhio.		Intolleranza a lenti a contatto		
Patologie cardiache			Infarto miocardico	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Esacerbazione dell'asma	
Patologie gastrointestinali		Nausea	Pancreatite; colite ischemica; vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Irsutismo; eruzione cutanea; prurito; cloasma		Eritema multiforme; eritema nodoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia; crampi alla gamba			

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza della comparsa delle reazioni avverse			
	Comune	Non comune	Rara	Molto rara
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore, dolorabilità, ingrandimento e secrezioni mammarie; leucorrea	Variazioni dell'ectropion e delle secrezioni della cervice	Dolore pelvico	
Esami diagnostici	Variazioni ponderali (aumento o diminuzione)			Aumenti della pressione arteriosa

Reazioni avverse osservate durante il trattamento con bazedoxifene in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza della comparsa delle reazioni avverse			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza		
Patologie dell'occhio.			Trombosi della vena retinica	Acuità visiva ridotta, visione offuscata, fotopsia, riduzione del campo visivo, alterazione della vista, secchezza oculare, edema delle palpebre, blefarospasmo, dolore oculare e tumefazione oculare
Patologie cardiache				Palpitazioni
Patologie vascolari	Vampata di calore		Trombosi venosa profonda, tromboflebite superficiale	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia polmonare	
Patologie gastrointestinali		Bocca secca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, eruzione cutanea, prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari (compresi crampi alla gamba)			

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza della comparsa delle reazioni avverse			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico			
Esami diagnostici		Trigliceridi ematici aumentati, alanina amminotransferasi aumentata, aspartato amminotransferasi aumentata		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per escludere eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

I sintomi di sovradosaggio di medicinali contenenti estrogeni in adulti e bambini possono comprendere nausea, vomito, dolorabilità della mammella, capogiro, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento; nelle donne si può presentare emorragia da interruzione (di contraccettivo).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale; estrogeni, associazioni con altri farmaci; codice ATC: G03CC07

Meccanismo d'azione

EC/BZA abbina gli EC al modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni (SERM) BZA, che viene definito come un complesso tessuto-selettivo degli estrogeni (TSEC, *tissue selective oestrogen complex*). I principi attivi degli EC sono principalmente gli esteri solfato dell'estrone, gli equilin solfati e il 17 α / β -estradiolo. Essi rimpiazzano la mancata produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed alleviano i sintomi menopausali. Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, i loro effetti, se non contrastati, aumentano il rischio di iperplasia e cancro dell'endometrio. L'aggiunta di bazedoxifene, che agisce come antagonista del recettore degli estrogeni nell'utero, riduce notevolmente il rischio indotto dagli estrogeni di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

Efficacia e sicurezza clinica

EC/BZA è stata valutata in 4.868 donne in postmenopausa che hanno partecipato a 5 studi di fase 3. Tra queste, 1.585 donne sono state trattate con EC 0,45 mg/BZA 20 mg e 1.241 hanno ricevuto il placebo. È stata valutata l'esposizione a lungo termine a EC/BZA per un massimo di 2 anni; 3.322 donne sono state esposte a EC/BZA per almeno 1 anno e 1.999 donne sono state esposte per 2 anni.

Attenuazione dei sintomi da deficit di estrogeni e profili di sanguinamento

Il sollievo dai sintomi menopausali è stato ottenuto durante le prime settimane di trattamento. In uno studio di 12 settimane. EC 0,45 mg/BZA 20 mg hanno determinato una riduzione significativa del numero e della gravità delle vampate di calore in confronto al placebo alle settimane 4 e 12.

In uno studio l'amenorrea è stata riportata nel 97% delle donne trattate con EC 0,45 mg/BZA 20 mg durante i mesi da 10 a 12. Sanguinamento irregolare e/o perdite sono stati segnalati nel gruppo EC 0,45 mg/BZA 20 mg dal 7% delle donne durante i primi 3 mesi di trattamento e dal 3%, delle donne durante i mesi da 10 a 12.

In un altro studio, l'amenorrea è stata riportata nel 96% delle donne trattate con EC 0,45 mg/BZA 20 mg durante i mesi da 10 a 12. Sanguinamento irregolare e/o perdite sono stati segnalati nel gruppo EC 0,45 mg/BZA 20 mg dall'8% delle donne durante i primi 3 mesi e dal 4%, delle donne durante i mesi da 10 a 12.

Densità della mammella

Gli EC 0,45 mg/BZA 20 mg hanno mostrato sulle immagini mammografiche alterazioni della densità della mammella simili a quelle osservate con il placebo durante 1 anno di trattamento.

Rischio di insorgenza di cancro della mammella

In uno studio osservazionale condotto su nuove utilizzatrici provenienti da cinque grandi banche dati statunitensi sui sinistri assicurativi con un tempo medio di follow-up di 22 mesi, il tasso di incidenza del cancro della mammella tra le donne che utilizzavano EC/BZA è stato di 27,21/10.000 persone-anno (IC 95%: 19,91; 34,51) sulla base di 55 casi. Il tasso di incidenza tra le donne che assumevano una terapia ormonale combinata a base di estrogeni e progestinici è stato di 36,33/10.000 persone-anno (IC 95%: 30,42; 42,24) sulla base di 231 casi. L'effetto a lungo termine di EC/BZA sul rischio di insorgenza di cancro della mammella non è noto.

Rischio di ictus

In uno studio osservazionale condotto su nuove utilizzatrici provenienti da cinque grandi banche dati statunitensi sui sinistri assicurativi con un tempo medio di follow-up di 10-11 mesi, il tasso di incidenza di ictus tra le donne che utilizzavano EC/BZA è stato di 14,04/10.000 persone-anno (IC 95%: 1,03; 27,05) sulla base di 15 casi. Il tasso di incidenza tra le donne che assumevano una terapia ormonale combinata a base di estrogeni e progestinici è stato di 13,36/10.000 persone-anno (IC 95%: 7,11; 19,61) sulla base di 41 casi. L'effetto a lungo termine di EC/BZA sul rischio di ictus non è noto.

Effetti sulla densità minerale ossea (BMD, bone mineral density)

In uno studio di 1 anno, EC 0,45 mg/BZA 20 mg hanno mostrato una differenza significativa dal basale nella BMD della colonna lombare (+1,52%) al mese 12 rispetto al placebo. Tale variazione della BMD era simile a quella mostrata con bazedoxifene 20 mg da solo (+1,35%) e inferiore a quella osservata con EC 0,45 mg/ medrossiprogesterone 1,5 mg (+2,58%) nello stesso studio.

Anziani

Nel numero totale di donne incluse negli studi di fase 3, trattate con EC/BZA 20 mg, il 2,4% (n = 77) era di età ≥ 65 anni. Non si sono osservate differenze generali di sicurezza o efficacia tra le donne di età > 65 anni e le donne più giovani, ma non è possibile escludere una maggiore sensibilità di alcuni individui più anziani.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con EC/BZA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel 'trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni in donne postmenopausali' (per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti studi di farmacocinetica per gli EC/BZA in donne sane postmenopausali che erano entrate naturalmente in postmenopausa o erano state sottoposte a ovariectomia bilaterale.

Di seguito sono riassunti i parametri farmacocinetici medi allo stato stazionario per EC e bazedoxifene (basali, aggiustati per estrone totale), successivi a più dosi di EC 0,45 mg/BZA 20 mg.

Parametri farmacocinetici medi \pm DS allo stato stazionario (n = 24)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (ore)	AUC _{ss} (ng·ore/ml)
Bazedoxifene	6,9 \pm 3,9	2,5 \pm 2,1	71 \pm 34
Estrone totale aggiustato per il valore basale	2,6 \pm 0,8	6,5 \pm 1,6	35 \pm 12

Assorbimento

Dopo una singola dose di EC/BZA, il bazedoxifene e l'estrone totale aggiustato per il valore basale sono stati assorbiti con un t_{max} rispettivamente di circa 2 ore e 8,5 ore. La somministrazione di dosi singole di EC 0,625 mg/BZA 20 mg insieme a un pasto ad alto contenuto di grassi non ha influito sulla C_{max} del bazedoxifene, ma l'area sotto la curva (AUC) è aumentata di circa il 25%. Il cibo non esercita effetti o esercita effetti minimi sull'esposizione agli EC.

Gli EC/BZA possono essere somministrati con o senza cibo.

Dopo la somministrazione di BZA in monoterapia si è osservato un aumento lineare delle concentrazioni plasmatiche per singole dosi da 0,5 mg fino a 120 mg e per più dosi giornaliere da 1 mg a 80 mg. La biodisponibilità assoluta del BZA è di circa il 6%.

Gli EC sono solubili in acqua e sono ben assorbiti dal tratto gastrointestinale dopo il rilascio dalla formulazione del medicinale. La proporzionalità della dose di estrogeni è stata valutata in due studi condotti con EC. Sono stati osservati aumenti della proporzionalità della dose sia nell'AUC sia nella C_{max} nell'intervallo di dose compreso tra 0,3 mg e 0,625 mg di EC per equilino totale (coniugato più non coniugato), estrone totale aggiustato per il valore basale ed estrone non coniugato aggiustato per il valore basale.

Distribuzione

La distribuzione degli EC e del bazedoxifene dopo la somministrazione di EC/BZA non è stata studiata.

Dopo la somministrazione endovenosa di una dose di 3 mg di BZA in monoterapia, il volume di distribuzione è di $14,7 \pm 3,9$ l/kg. Il BZA si lega ampiamente (98% - 99%) alle proteine plasmatiche *in vitro*, ma non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

La distribuzione degli estrogeni esogeni è simile a quella degli estrogeni endogeni. Gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nell'organismo e generalmente si rilevano in concentrazioni più elevate negli organi bersaglio degli ormoni sessuali. Gli estrogeni circolano nel sangue ampiamente legati alla SHBG e all'albumina.

Biotrasformazione

La distribuzione metabolica degli EC e del BZA dopo la somministrazione di EC/BZA non è stata studiata.

Gli estrogeni circolanti esistono in un equilibrio dinamico di interconversioni metaboliche. Il 17 β -estradiolo viene convertito in modo reversibile in estrone ed entrambi possono essere convertiti in estriolo, che è il principale metabolita urinario. Nelle donne postmenopausali, una percentuale significativa degli estrogeni circolanti è in forma di coniugati di solfato, in particolare estrone solfato, che serve da serbatoio circolante per la formazione di estrogeni più attivi.

La distribuzione metabolica del bazedoxifene nelle donne postmenopausali è stata determinata dopo la somministrazione orale di 20 mg di BZA radiomarcato. Il BZA è ampiamente metabolizzato nelle donne. La principale via metabolica è la glucuronidazione. Si osserva poco o nessun metabolismo mediato dal citocromo P450. Il bazedoxifene-5-glucuronide è il principale metabolita circolante. Le concentrazioni plasmatiche di questo glucuronide sono circa 10 volte superiori rispetto a quelle del BZA immodificato.

Eliminazione

Dopo una singola dose di EC/BZA, l'estrone totale aggiustato per il valore basale (che rappresenta gli EC) viene eliminato con un'emivita di circa 17 ore. Il BZA viene eliminato con un'emivita di circa 30 ore. Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro la seconda settimana di monosomministrazione giornaliera.

Gli EC, 17 β -estradiolo, estrone ed estriolo, vengono escreti nelle urine, insieme al glucuronide e ai coniugati di solfato.

La clearance del BZA è di $0,4 \pm 0,1$ l/ora/kg in base alla somministrazione endovenosa. La via principale di escrezione del BZA radiomarcato sono le feci, mentre meno dell'1% della dose viene eliminato nelle urine.

Popolazioni speciali

Anziani

La farmacocinetica degli EC/BZA non è stata valutata in donne di età superiore ai 75 anni. La farmacocinetica di una dose singola di 20 mg di BZA è stata valutata in uno studio condotto in 26 donne postmenopausali sane. In media, rispetto alle donne di età compresa tra 51 e 64 anni (n = 8), le donne di età compresa tra 65 e 74 anni (n = 8) hanno mostrato un aumento dell'AUC di 1,5 volte e le donne di età > 75 anni (n = 8) hanno mostrato un aumento dell'AUC di 2,6 volte. Questo aumento è molto probabilmente attribuibile alle variazioni della funzionalità epatica correlate all'età.

Danno renale

La farmacocinetica degli EC/BZA non è stata valutata in pazienti che presentano danno renale. Sono disponibili dati clinici limitati (n = 5) per il bazedoxifene in monoterapia in soggetti con danno renale moderato (clearance della creatinina < 50 ml/min). A questi soggetti è stata somministrata una singola dose di 20 mg di BZA. Quantità trascurabili (< 1%) di BZA vengono eliminate nelle urine. La funzionalità renale ridotta ha mostrato di non influire o di influire in modo minimo sulla farmacocinetica del bazedoxifene.

Compromissione epatica

La farmacocinetica degli EC/BZA non è stata valutata in donne che presentano compromissione

epatica.

La distribuzione di una singola dose di 20 mg di bazedoxifene è stata confrontata in donne con compromissione epatica (classe Child-Pugh A [n = 6], B [n = 6] e C [n = 6]) e in soggetti con funzionalità epatica normale (n = 18). In media, le donne con compromissione epatica hanno mostrato un aumento dell'AUC di 4,3 volte rispetto ai controlli. La sicurezza e l'efficacia non sono state ulteriormente valutate in donne che presentano insufficienza epatica. L'uso di EC/BZA in questa popolazione è controindicato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Indice di massa corporea (IMC)

In uno studio di farmacocinetica (n = 24), l'IMC ha avuto apparentemente effetti modesti sull'esposizione sistemica agli EC e al BZA.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità, mutagenicità e compromissione della fertilità con EC/BZA. I dati riportati di seguito si riferiscono a risultati di studi condotti con il bazedoxifene.

In studi di carcinogenicità della durata di 6 mesi, condotti in topi transgenici, si è osservato un aumento dell'incidenza di tumori benigni a cellule della granulosa dell'ovaio in femmine di topo trattate con 150 o 500 mg/kg/giorno. L'esposizione sistemica (AUC) al bazedoxifene in questi gruppi era di 35 e 69 volte quella rilevata in donne postmenopausali trattate con 20 mg/giorno per 14 giorni.

In uno studio di carcinogenicità della durata di 2 anni condotto nei ratti, si è osservato un aumento dell'incidenza di tumori benigni a cellule della granulosa dell'ovaio in femmine di ratto trattate a concentrazioni alimentari dello 0,03% e dello 0,1%. L'esposizione sistemica (AUC) al bazedoxifene in questi gruppi era di 2,6 e 6,6 volte quella osservata in donne postmenopausali trattate con 20 mg/giorno per 14 giorni.

La rilevazione di tumori benigni a cellule della granulosa dell'ovaio nelle femmine di topo e di ratto trattate con bazedoxifene è un effetto di classe dei SERM, correlato alla loro farmacologia nei roditori trattati durante la vita riproduttiva, quando gli ovari sono funzionali e responsivi allo stimolo ormonale.

Il bazedoxifene ha determinato l'insorgenza di nefropatie specifiche del ratto maschio (nefrocalcinosi corticomedullare e nefropatia progressiva cronica spontanea in fase avanzata) e adenomi e carcinomi associati a tassi di esposizione di 0,05-4 volte e dosaggi, in base alla superficie (mg/m²), di circa 0,6-22 volte la dose clinica di 20 mg. Questi risultati sono considerati specifici del ratto e presumibilmente non rilevanti per l'uomo. Si sono osservati carcinomi a cellule renali in uno studio di efficacia ossea della durata di 18 mesi, su scimmie cynomolgus ovariectomizzate di età avanzata a tassi di esposizione di 0,05-16,3 volte e dosaggi, in base alla superficie (mg/m²), di circa 0,2-24 volte la dose clinica di 20 mg. È noto che questi tumori si manifestano in primati non umani di età avanzata e sono stati considerati spontanei nelle scimmie di età avanzata e non rilevanti per l'uomo.

Il BZA non è risultato genotossico o mutageno in una serie di test, compresi test di reversione della mutazione batterica *in vitro*, test di mutazione in avanti di cellule di mammifero *in vitro* nel locus della timidina chinasi (TK+/-) in cellule di linfoma murino L5178Y, test di aberrazione cromosomica *in vitro* in cellule ovariche di criceto cinese (CHO, *Chinese hamster ovary*) e test del micronucleo *in vivo* nel topo.

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e di compromissione della fertilità con EC/BZA. I dati riportati di seguito si riferiscono a risultati di studi condotti con il BZA.

In studi condotti con il BZA nei conigli, si sono osservati eventi di aborto e un aumento dell'incidenza di anomalie a carico del cuore (difetto del setto interventricolare) e del sistema scheletrico (ritardi dell'ossificazione, forma o allineamento anomalo delle ossa, prevalentemente della colonna vertebrale e del cranio) nei feti a dosaggi tossici per la madre $\geq 0,5$ mg/kg/giorno (1,5 volte l'esposizione umana). Il trattamento di ratti con BZA a dosaggi tossici per la madre ≥ 1 mg/kg/giorno ($\geq 0,4$ volte la

dose umana in base alla superficie corporea) ha determinato una diminuzione del numero di feti vivi e/o riduzioni dei pesi corporei dei feti. Non si sono osservate anomalie dello sviluppo fetale.

Le femmine di ratto sono state trattate con dosaggi giornalieri di 0,3-30 mg/kg (da 0,15 a 14,6 volte la dose umana in base alla superficie corporea, mg/m² [la dose di 20 mg/kg nell'uomo corrisponde a 12,3 mg/m²]) prima e durante l'accoppiamento con maschi non trattati. I cicli di estro e la fertilità sono risultati influenzati negativamente in tutti i gruppi di femmine trattate con bazedoxifene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa di estrogeni coniugati

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Cellulosa in polvere
Ipromellosa 2208 (100.000 mPa•s) (E464)
Magnesio stearato
Calcio fosfato

Rivestimento degli eccipienti inerti

Saccarosio
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa 2910 (6 mPa•s) (E464)
Ipromellosa 2910 (15 mPa•s) (E464)
Macrogol (400)

Rivestimento del principio attivo bazedoxifene

Saccarosio
Ipromellosa 2910 (3 mPa•s) (E464)
Saccarosio monopalmitato
Acido ascorbico

Rivestimento colorato

Ipromellosa 2910 (6 mPa•s) (E464)
Diossido di titanio (E171)
Macrogol (400)
Ossido di ferro rosso (E172)

Rivestimento trasparente

Idrossietilcellulosa
Povidone (E1201)
Polidestrosio (E1200) (contiene glucosio e sorbitolo)
Maltitolo liquido
Poloxamer 188

Inchiostro per la stampa

Ossido di ferro nero (E172)
Propilenglicole (E1520)

Ipromellosa 2910 (6 mPa*s)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo l'apertura del blister, utilizzare entro 60 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Aclar/PVC contenente 28 compresse a rilascio modificato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/960/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2014

Data del rinnovo più recente: 11 novembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.