

2

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.04.2019 № 706
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17317/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДУАВІВ
(DUAVIVE)

Склад:

діючі речовини: кон'юговані естрогени / базедоксифен.

1 таблетка містить кон'югованих естрогенів 0,45 мг та базедоксифену ацетат 22,56 мг, що еквівалентно 20 мг базедоксифену.

допоміжні речовини: фосфат кальцію триосновний, лактоза, моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, магнію стеарат, сахароза, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь (макрогол) 400, монопальмітат сахарози (ефіри пальмітинової кислоти та сахарози), кислота аскорбінова, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172), гідроксиетилцелюлоза, повідон (E1201), полідекстроза (E1200), розчин мальтитолу, полоксамер 188, заліза оксид чорний (E172), спирт ізопропіловий, пропіленгліколь (E1520).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, двоопуклі таблетки, з оболонкою рожевого кольору, з написом «0.45 / 20» чорними чорнилами на одній стороні.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Естрогени в комбінації з іншими лікарськими засобами.

Код АТХ G03C C07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Дуавів поєднує кон'юговані естрогени з базедоксифеном. Кон'юговані естрогени та базедоксифен діють шляхом зв'язування з естрогеновими рецепторами α та β та їх активації, співвідношення яких відрізняються у різних тканинах. Кон'юговані естрогени складаються із різних естрогенів і є агоністами α та β естрогенових рецепторів. Базедоксифен є агоністом/антагоністом естрогену, який в деяких естрогенчутливих тканинах діє як агоніст, а в інших (наприклад, у матці) – як антагоніст. Поєднання кон'югованих естрогенів з базедоксифеном спричиняє комбінований ефект, який є специфічним для кожної тканини-мішені.

Базедоксифен знижує ризик розвитку гіперплазії ендометрію, яку можуть спричиняти в організмі кон'юговані естрогени.

Фармакодинамічні дослідження препарату Дуавів не проводилися.

Фармакокінетика.

Абсорбція



Після застосування багатократних доз кон'югованих естрогенів 0,45 мг/базедоксифену 20 мг здоровими жінками у природній постменопаузі або жінками, які перенесли двосторонню оваріоектомію, середні рівноважні стани фармакокінетичних параметрів на 10-й день застосування кон'югованих естрогенів (скорегований за початковим рівнем загальний естрон) і базедоксифену наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1.

Середні ±СВ *стійкі фармакокінетичні параметри (n = 24)			
	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (год)	AUC _{ss} ** (нг·год/мл)
Скорегований за початковим рівнем загальний естрон	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12
Базедоксифен	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34

*СВ – стандартне відхилення.

**AUC_{ss} – площа під кривою у рівноважному стані.

Результати досліджень монотерапії кон'югованими естрогенами або базедоксифеном, складовими препарату Дуавів, наведені нижче.

Кон'юговані естрогени розчинні у воді і добре всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту після вивільнення з лікарської форми.

Базедоксифен демонструє лінійне збільшення концентрації в плазмі для однократних доз від 0,5 мг до 120 мг і багатократних щоденних доз від 1 мг до 80 мг. Абсолютна біодоступність базедоксифену становить приблизно 6%.

Вплив прийому їжі

У перехресному дослідженні однократних доз за участю 23 жінок в постменопаузі, які отримували кон'юговані естрогени 0,625 мг/базедоксифен 20 мг з їжею з високим вмістом жиру/високої калорійності, прийом їжі збільшував показник AUC_{0-inf} базедоксифену на 25%. Показник C_{max} базедоксифену не залишався незмінним.

Розподіл

Розподіл кон'югованих естрогенів та базедоксифену після прийому лікарського засобу Дуавів не вивчався.

Результати досліджень монотерапії кон'югованими естрогенами або базедоксифеном, складовими препарату Дуавів, наведені нижче.

Розподіл екзогенних естрогенів аналогічний розподілу ендогенних естрогенів. Естрогени широко розподіляються в організмі і, як правило, в органах-мішенях для статевих гормонів знаходяться в більш високих концентраціях. Естрогени циркулюють у крові головним чином у зв'язаному вигляді з глобуліном, який зв'язує статеві гормони, і альбуміном.

Після внутрішньовенного введення 3 мг базедоксифену об'єм розподілу становить 14,7 ± 3,9 л/кг. Зв'язування базедоксифену з білками плазми *in vitro* високе (98–99%), проте він не зв'язується з глобуліном, який зв'язує статеві гормони.

Метаболізм

Метаболічний розподіл кон'югованих естрогенів та базедоксифену після застосування лікарського засобу Дуавів не вивчався.

Результати досліджень монотерапії кон'югованими естрогенами або базедоксифеном, складовими препарату Дуавів, наведені нижче.

Екзогенні естрогени метаболізуються так само, як ендогенні естрогени. Циркулюючі естрогени існують у динамічній рівновазі метаболічних взаємоперетворень. 17β-естрадіол зворотно перетворюється на естрон, і обидва можуть перетворитися на естріол, який є основним метаболітом в сечі. У жінок в постменопаузі значна частина циркулюючих естрогенів існує у формі сульфатних кон'югатів, особливо сульфат естроноу, який служить



циркулюючим резервуаром для утворення більш активних естрогенів. Метаболічний розподіл базедоксифену визначався після перорального застосування 20 мг радіоактивно міченого базедоксифену. Базедоксифен екстенсивно метаболізується у жінок. Глюкуронізація є основним метаболічним шляхом. Метаболізм, опосередкований цитохромом P450 є незначним або відсутнім. Базедоксифен-5-глюкуронід є основним циркулюючим метаболітом. Концентрації цього глюкуроніду приблизно в 10 разів перевищують рівень незміненого базедоксифену в плазмі.

Виведення

Після застосування однократної дози кон'югованих естрогенів/базедоксифену, скорегований за початковим рівнем загальний естрон (що представляє кон'юговані естрогени) має період напіввиведення приблизно 17 годин. Базедоксифен має період напіввиведення приблизно 30 годин. Рівноважні концентрації досягаються на другий тиждень застосування при застосуванні один раз на добу.

Результати досліджень монотерапії кон'югованими естрогенами або базедоксифеном, складовими препарату Дуавів, представлені нижче.

Компоненти кон'югованих естрогенів, 17β-естрадіол, естрон та естріол виділяються з сечею разом з глюкуронідними та сульфатними кон'югатами.

Кліренс базедоксифену становить 0,4±0,1 л/год/кг на основі даних про внутрішньовенне введення. Основним шляхом виведення після перорального прийому 20 мг радіоактивно міченого базедоксифену є екскреція через жовчовивідні шляхи з подальшим виведенням з фекаліями (~85%), а <1% радіоактивної дози виводиться з сечею. Виходячи з цих результатів, очікується, що базедоксифен зазнає кишково-печінкової рециркуляції з кишечника назад до системного кровообігу, тому деякі препарати можуть потенційно втручатися в процес рециркуляції базедоксифену в кишечнику через різні механізми, в результаті чого зменшується його системна експозиція.

Лікування помірних та тяжких вазомоторних симптомів, пов'язаних з менопаузою, у жінок зі збереженою маткою

Безпека та ефективність препарату Дуавів в лікуванні помірних та тяжких вазомоторних симптомів, пов'язаних з менопаузою, досліджувались у 12-тижневому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні (Дослідження 3). У Дослідженні 3 взяли участь 318 жінок віком 42–64 роки (середній вік 53 роки), які мали принаймні 7 помірних чи тяжких припливів на добу або щонайменше 50 на тиждень на момент включення в дослідження. Середнє число років з початку менопаузи становило 4,5 роки у всіх жінок з природною менопаузою. Всього Дуавів був призначений 127 жінкам, а плацебо – 63 жінкам.

У Дослідженні 3 на 4-му та 12-му тижнях застосування препарату Дуавів значно зменшувалась кількість та інтенсивність помірних та тяжких припливів, які оцінювали за допомогою щоденного балу вираженості, у порівнянні з плацебо.

Профілактика остеопорозу в період постменопаузи у жінок зі збереженою маткою

Безпека та ефективність лікарського засобу Дуавів для профілактики остеопорозу в період постменопаузи були продемонстровані в Дослідженні 1 та Дослідженні 2.

Дослідження 1 було 24-місячним подвійним сліпим, рандомізованим дослідженням, в якому оцінювалась безпека та ефективність декількох комбінацій кон'югованих естрогенів/базедоксифену (включаючи кон'юговані естрогени 0,45 мг/базедоксифен 20 мг) порівняно з плацебо. Первинною кінцевою точкою дослідження була поширеність гіперплазії ендометрію через 1 рік. Зміни мінеральної щільності кісток (МЩК) у поперековому відділі хребта через 2 роки були ключовою вторинною кінцевою точкою, яку оцінювали у двох підгрупах пацієнток (Піддослідження I та Піддослідження II). У пацієнток, яких було включено у Піддослідження I, період постменопаузи тривав понад 5 років. Т-бал при денситометрії поперекового відділу хребта або загальний Т-бал стегнової кістки



становив від -1 до -2,5, та був принаймні один додатковий фактор ризику виникнення остеопорозу (наприклад, європеїдна раса, сімейний анамнез остеопорозу, рання менопауза, тонкі/невеликі кістки, неактивний спосіб життя, зловживання тютюном). У жінок, яких було включено у Піддослідження II, період постменопаузи тривав 1–5 років з принаймні одним додатковим фактором ризику виникнення остеопорозу. Всього у Дослідження I було включено 3397 жінок віком 40–75 років (середній вік 56 років). У Піддослідження I було включено 1454 жінки (182 з яких отримували Дуавів) з середнім вихідним Т-балом -1,43 та -1,52 у групах Дуавів та плацебо, відповідно. У Піддослідження II було включено 861 жінку (111 з яких отримували Дуавів) з середнім вихідним Т-балом -0,81 та -0,94 у групах Дуавів та плацебо, відповідно. Жінки також приймали кальцій (у дозі 600–1200 мг) та вітамін D (у дозі 200–400 МО) щоденно.

У цих піддослідженнях застосування препарату Дуавів значно збільшило мінеральну щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта через 24 місяці порівняно з плацебо в обох групах жінок в постменопаузі.

У Дослідженні 1 лікування препаратом Дуавів також суттєво покращило загальну мінеральну щільність стегнових кісток. Різниця в результаті лікування (або відмінність від плацебо) в загальному МЩК стегна через 24 місяці становила 1,96% (Дуавів мінус плацебо) у жінок в постменопаузі, що тривала від 1 до 5 років, та 1,73% (Дуавів мінус плацебо) у жінок в постменопаузі тривалістю більше 5 років.

Дослідження 2 було 12-місячним, подвійним сліпим, рандомізованим, з плацебо і препаратом порівняння в якості контролю. Первинною кінцевою точкою була поширеність гіперплазії ендометрію через 12 місяців. Профілактика остеопорозу оцінювалась у піддослідженні, в якому взяли участь жінки (n = 590) в постменопаузі, яка тривала менше 5 років (у середньому 2,5 роки). Середній вихідний Т-бал у піддослідженні складав -0,91 в групі Дуавів і -0,95 в групі плацебо. Середній вік жінок (n = 135) в групі Дуавів становив 53 роки (діапазон віку 46–60 років). Жінки також приймали кальцій (у дозі 600 мг) і вітамін D (у дозі 400 МО) щодня.

Через 12 місяців у Дослідженні 2 лікування препаратом Дуавів, порівняно з плацебо, значно збільшило середню МЩК поперекового відділу хребта (різниця між групами лікуванням 1,51%) у жінок в постменопаузі, яка тривала 1–5 років. Лікування препаратом Дуавів також збільшило загальну мінеральну щільність стегнової кістки. Різниця показників загального показника МЩК стегнової кістки між групами лікування через 12 місяців становила 1,21%.

Вплив на ендометрій

Вплив препарату Дуавів на гіперплазію ендометрію та злоякісні новоутворення ендометрію були оцінені в Дослідженні 1 та Дослідженні 2. Популяція для оцінки ефективності включала пацієнток, які прийняли принаймні одну дозу лікарського засобу Дуавів, пройшли біопсію ендометрію до та після прийому лікарського засобу, або у яких було діагностовано гіперплазію. За даними біопсії ендометрію частота гіперплазії ендометрію або злоякісних новоутворень в групі Дуавів була нижчою за 1% в обох дослідженнях.

Вплив на маткові кровотечі та кров'яністі виділення

Маткові кровотечі або кров'яністі виділення оцінювали у двох клінічних дослідженнях (Дослідження 1 і 2) із застосуванням щоденника. У Дослідженні 1 кумулятивна аменорея у 1-му році становила 83% у жінок, які отримували Дуавів, і 85% у жінок, які отримували плацебо. У Дослідженні 2 кумулятивна аменорея у 1-му році становила 88% у жінок, які отримували Дуавів, і 84% у жінок, які отримували плацебо.

WHI (Women's Health Initiative) Дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінки»

У Дослідження WHI було включено близько 11000 переважно здорових жінок у період постменопаузи для оцінки ризиків та користі застосування пероральних кон'югованих естрогенів у дозі 0,625 мг один раз на добу порівняно з плацебо з метою профілактики



деяких хронічних захворювань. Первинною кінцевою точкою була частота виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) (визначається як нефатальний інфаркт міокарду, безсимптомний інфаркт міокарду (ІМ) та смерть в результаті ІХС), з інвазивним раком молочної залози в якості первинного несприятливого результату. «Глобальний індекс» включав найбільш ранній випадок ІХС, інвазивного раку молочної залози, інсульту, емболії легеневих артерій, колоректального раку, перелому стегна або смерті з іншої причини. Ці піддослідження не оцінювали вплив кон'югованих естрогенів на симптоми менопаузи. Піддослідження монотерапії естрогенами WHI було припинено достроково, оскільки спостерігався підвищений ризик розвитку інсульту, і вважалося, що подальшої інформації щодо ризиків і переваг монотерапії естрогенами для заздалегідь визначених первинних кінцевих точок отримано не буде.

Дослідження функції пам'яті WHI

У допоміжному Дослідженні функції пам'яті Дослідження WHI при монотерапії естрогенами, за участю 2947 переважно здорових жінок в постменопаузі після гістеректомії віком від 65 до 79 років (45% віком 65–69 років, 36% – віком 70–74 роки, а 19% – віком від 75 років) з метою оцінки впливу монотерапії кон'югованими естрогенами в дозі 0,625 мг один раз на добу щоденно на частоту виникнення вірогідної деменції (первинна кінцева точка) у порівнянні з плацебо.

Після середнього періоду спостереження тривалістю 5,2 років відносний ризик виникнення вірогідної деменції при монотерапії кон'югованими естрогенами у порівнянні з плацебо становив 1,49 (95% ДІ, 0,83–2,66). Абсолютний ризик розвитку вірогідної деменції при монотерапії кон'югованими естрогенами у порівнянні з плацебо становив 37 проти 25 випадків на 10000 жінок-років. Вірогідна деменція, як визначено в даному дослідженні, включала хворобу Альцгеймера, судинну деменцію і деменцію змішаного типу (має ознаки як хвороби Альцгеймера, так і судинної деменції). Найбільш поширеним типом вірогідної деменції в групах лікування та плацебо була хвороба Альцгеймера. Оскільки допоміжне дослідження проводилося серед жінок віком від 65 до 79 років, невідомо, чи справедливі ці дані для молодших жінок в постменопаузі (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування у особливих груп пацієнтів

Діти

Фармакокінетика таблеток кон'югованих естрогенів/базедоксифену не оцінювалась у дітей (див. розділ «Показання»).

Пацієнти літнього віку

Вплив віку на фармакокінетику таблеток кон'югованих естрогенів/базедоксифену не оцінювався (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні дослідження кон'югованих естрогенів у особливих груп пацієнтів, включаючи жінок віком старше 75 років, не проводились.

Фармакокінетика однократної дози 20 мг базедоксифену оцінювалась у жінок в постменопаузі. У середньому, в порівнянні з жінками віком від 51 до 64 років (n = 8), у жінок віком 65–74 років (n = 8) спостерігалось збільшення показника AUC в 1,5 рази, а у жінок віком від 75 років (n = 8) спостерігалось збільшення показника AUC у 2.6 рази.

Ниркова недостатність

Фармакокінетика таблеток кон'югованих естрогенів/базедоксифену у жінок з порушеннями функції нирок не оцінювалась (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетика таблеток кон'югованих естрогенів/базедоксифену у жінок з порушеннями функції печінки не оцінювалась (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).



застосування»).

Фармакокінетичні дослідження кон'югованих естрогенів у особливих груп пацієнтів, включаючи жінок з порушеннями функції печінки, не проводились.

Однократну дозу 20 мг базедоксифену призначали натше здоровим жінкам (N = 18) в постменопаузі та жінкам в постменопаузі з порушенням функції печінки. У шести пацієток з легкою печінковою недостатністю (Клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) показники C_{max} і АUC базедоксифену збільшилися, відповідно, на 67% і 143%, в порівнянні зі здоровими жінками. У шести пацієток з помірною печінковою недостатністю (Клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) показники C_{max} та АUC базедоксифену збільшилися, відповідно, на 32% та 109% у порівнянні зі здоровими жінками. У шести пацієток з тяжкою печінковою недостатністю (Клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) показники C_{max} і АUC базедоксифену збільшилися відповідно на 20% та 268% порівняно зі здоровими жінками. Період напіввиведення збільшився з 32 до 50 годин у пацієток з тяжкими порушеннями функції печінки у порівнянні зі здоровими жінками.

Індекс маси тіла (ІМТ)

У клінічному дослідженні однократну дозу лікарського засобу Дуавів (кон'юговані естрогени 0,45 мг/базедоксифен 20 мг) призначали 12 жінкам в постменопаузі з ожирінням (середнє відхилення (СВ) ІМТ = 32,7 (2,7) кг/м²) і 12 жінкам в постменопаузі без ожиріння ((СВ) ІМТ = 25,3 (2,6) кг/м²). У жінок з ожирінням системна експозиція (АUC₀₋₇₂) загального естрогену була на 2% нижча, та системна експозиція (АUC_{0-inf}) загального еквилену та базедоксифену були, відповідно, нижче на 32% і 13%, у порівнянні з жінками без ожиріння.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дуавів призначають жінкам зі збереженою маткою для:

- Лікування менопаузальних вазомоторних симптомів помірного та тяжкого ступеню вираженості.
- Профілактики остеопорозу в постменопаузальному періоді.

Важливі обмеження щодо застосування

Дуавів слід призначати на найкоротший термін застосування відповідно до цілей лікування та ризиків у кожному окремому випадку. Жінки в період постменопаузи повинні періодично проходити повторні клінічні обстеження з метою визначення доцільності подальшого лікування.

Якщо препарат призначається виключно для профілактики остеопорозу в період постменопаузи, терапію слід розглядати лише для жінок, які мають значний ризик виникнення остеопорозу, також слід ретельно продумати можливість застосування препаратів, що не містять естрогени.

Протипоказання.

Дуавів протипоказаний жінкам з будь-яким із наступних захворювань:

- Аномальні маткові кровотечі невизначеної етіології.
- Рак молочних залоз, наявний, підозрюваний або в анамнезі.
- Наявне або підозрюване естрогензалежне новоутворення.
- Гострий тромбоз глибоких вен, емболія легеневих артерій, або наявність цих станів в анамнезі.
- Гостра тромбоемболія артерій (наприклад, інфаркт міокарда, інсульт) або наявність в анамнезі.
- Гіперчутливість (наприклад, анафілаксія, ангіоневротичний набряк) до естрогенів, базедоксифену або допоміжних речовин.
- Печінкова недостатність або захворювання печінки.



- Наявність дефіциту протеїну С, протеїну S або антитромбіну, або наявність інших тромбофілічних розладів.
- Вагітність, жінки, які можуть завагітніти і жінки, які годують груддю. Дуавів може завдати шкоди плоду при застосуванні під час вагітності. Якщо цей лікарський засіб застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому цього лікарського засобу, пацієнтку слід інформувати щодо потенційної шкоди для плоду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цитохром P450 (CYP)

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що естрогени частково метаболізуються цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Одночасне застосування ітраконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, з лікарським засобом Дуавів призводило до збільшення експозиції базедоксифену (40%) і, меншою мірою, експозиції кон'югованих естрогенів (9% для скорегованого за початковим рівнем загального естрогену, 5% для загального еквіліну), порівняно з монотерапією препаратом Дуавів (див. розділ «Фармакокінетика»). Індуктори CYP3A4, такі як препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), фенобарбітал, карбамазепін та рифампін, можуть знижувати концентрацію деяких естрогенів у плазмі крові, що може призвести до зменшення терапевтичного ефекту та/або зміни профілю маткової кровотечі.

Базедоксифен не індукує та не інгібує активність основних ізоферментів CYP. Дані *in vitro* свідчать про те, що взаємодія базедоксифену із препаратами при їх сумісному прийомі через CYP-опосередкований метаболізм мало вірогідна.

Уридиндифосфат - глюкуронілтрансфераза (УГТ)

Базедоксифен піддається метаболізму ферментами УГТ в кишковому тракті та печінці. Метаболізм базедоксифену може збільшуватися при одночасному застосуванні речовин, що індукують УГТ, таких як рифампін, фенобарбітал, карбамазепін і фенітоїн. Зменшення експозиції базедоксифену може бути пов'язане з підвищенням ризику виникнення гіперплазії ендометрію. Необхідно провести відповідні діагностичні заходи, включаючи прицільну біопсію або біопсію ендометрію у довільній формі, якщо показано, з метою виключення наявності злоякісних новоутворень у жінок в постменопаузі з нез'ясованими персистуючими або рецидивуючими аномальними генітальними кровотечами.

Аторвастатин

Одночасне застосування базедоксифену (у дозі 40 мг на добу) та аторвастатину (у дозі 20 мг однократно) у здорових жінок в постменопаузі не впливає на фармакокінетику базедоксифену, аторвастатину або його активних метаболітів.

Вплив одночасного застосування лікарських засобів на фармакокінетику кон'югованих естрогенів/ базедоксифену

У дослідженні взаємодії з іншими лікарськими засобами ітраконазол у дозі 200 мг, потужний інгібітор CYP3A4, призначали 24 жінкам в постменопаузі протягом 4 днів під час сніданку, потім п'яту дозу ітраконазолу у дозі 200 мг приймали під час сніданку, а Дуавів – на 5-й день (через 3 години після ітраконазолу).

Застосування ітраконазолу у дозі 200 мг продовжували протягом 2 додаткових днів після сумісного прийому ітраконазолу у дозі 200 мг і препарату Дуавів. Після сумісного прийому лікарського засобу Дуавів та ітраконазолу показники C_{max} та AUC_{0-72} , скорегованого за початковим рівнем загального естрогену, збільшилися, відповідно, на 9% та 9%, показники C_{max} і AUC_{0-72} загального еквіліну збільшилися, відповідно, на 11% і 5%, а показники C_{max} і AUC_{0-inf} базедоксифену, відповідно, збільшилися на 11% і 40%, порівняно з пацієнтками, які отримували монотерапію препаратом Дуавів.



Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику базедоксифену

Кон'юговані естрогени

Тридцяти жінкам в постменопаузі призначали окремо кон'юговані естрогени в дозі 0,625 мг протягом 6 днів підряд до сумісного застосування з однократною дозою базедоксифену 20 мг та кон'югованих естрогенів у дозі 0,625 мг. Прийом кон'югованих естрогенів у дозі 0,625 мг продовжували протягом 2 додаткових днів після одночасного застосування базедоксифену та кон'югованих естрогенів. Показник C_{max} базедоксифену збільшився на 3%, а показник AUC базедоксифену знизився на 6%.

Ібупрофен

Дванадцяти жінкам у постменопаузі натще вранці призначали однократну дозу ібупрофену 600 мг з базедоксифеном у капсулах по 20 мг. Сумісне застосування ібупрофену та базедоксифену підвищувало показники C_{max} і AUC базедоксифену на 18% і 7%, відповідно.

Аторвастатин

Аторвастатин 20 мг призначали однократно з базедоксифеном у дозі 40 мг тридцяти жінкам в постменопаузі. Сумісне застосування аторвастатину та базедоксифену знижувало показник C_{max} базедоксифену на 3% і збільшувало показник AUC базедоксифену на 6%.

Азитроміцин

500 мг азитроміцину призначали один раз на добу протягом 8 днів поспіль тридцяти жінкам в постменопаузі. Азитроміцин у дозі 500 мг та базедоксифен у дозі 40 мг у таблетках сумісно призначали на 9-й день. Прийом азитроміцину по 250 мг один раз на добу продовжували з 10 до 13 днів. Сумісне застосування азитроміцину та базедоксифену підвищувало показник C_{max} базедоксифену на 6% і зменшувало показник AUC базедоксифену на 15%.

Гідроксид алюмінію і магнію

Однократну дозу 460 мг гідроксиду алюмінію та 400 мг гідроксиду магнію призначали разом з базедоксифеном у таблетках по 40 мг тридцяти жінкам в постменопаузі натще вранці. Сумісне застосування гідроксиду алюмінію/магнію та базедоксифену знижувало показник C_{max} базедоксифену на 8% і збільшувало показник AUC базедоксифену на 7%.

Вплив базедоксифену на фармакокінетику одночасно застосовуваних препаратів

Кон'юговані естрогени

Базедоксифен у дозі 20 мг застосовували окремо протягом 8 днів підряд до сумісного прийому однократної дози кон'югованих естрогенів у дозі 0,625 мг і базедоксифену у дозі 20 мг у двадцяти шести жінок в постменопаузі. Прийом базедоксифену у дозі 20 мг продовжували протягом 2 додаткових днів після сумісного застосування базедоксифену та кон'югованих естрогенів. Показники C_{max} та AUC некон'югованого естрогену збільшувалися на 11% і 3%, відповідно. Показники C_{max} та AUC некон'югованого еквіліну збільшувалися на 17% і 14%, відповідно.

Ібупрофен

Однократні дози базедоксифену в капсулах по 20 мг призначали натще з однократною дозою ібупрофену 600 мг дванадцяти жінкам в постменопаузі. Сумісне застосування базедоксифену та ібупрофену збільшувало показник C_{max} ібупрофену на 6%. Показник AUC ібупрофену не змінився.

Аторвастатин

Базедоксифен у дозі 40 мг призначали протягом 8 днів поспіль до сумісного застосування базедоксифену у дозі 40 мг і аторвастатину у дозі 20 мг. Сумісне застосування базедоксифену та аторвастатину знижувало показник C_{max} аторвастатину на 14%. Показник AUC аторвастатину залишався незмінним. Показники C_{max} та AUC 200H аторвастатину



знижувалися на 18% і 8% відповідно.

Особливості застосування.

Лікарські засоби, що містять прогестини, естрогени або агоністи/антагоністи естрогену
Дуавів містить кон'юговані естрогени та базедоксифен – агоніст/антагоніст естрогену. Жінки, які приймають Дуавів, не повинні приймати прогестини, додаткові естрогени або додаткові агоністи/антагоністи естрогенів.

Серцево-судинні захворювання

Відомо, що агоністи/антагоністи естрогену (включаючи базедоксифен, компонент Дуавів) та окремо естрогени збільшують ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Повідомлялося про підвищений ризик розвитку інсульту та тромбозу глибоких вен (ТГВ) під час монотерапії естрогенами. Прийом лікарського засобу Дуавів слід негайно припинити у разі виникнення або підозри на розвиток одного з цих станів.

Слід відповідним чином контролювати фактори ризику виникнення артеріальних судинних захворювань (наприклад, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, гіперхолестеринемія, ожиріння) та/або ВТЕ (наприклад, особистий чи сімейний анамнез ВТЕ, ожиріння та системний червоний вовчак) та вживати відповідних заходів.

Інсульт

У піддослідженні WHI монотерапії естрогенами повідомлялося про статистично значуще підвищення ризику виникнення інсульту у жінок віком від 50 до 79 років, які отримували монотерапію кон'югованими естрогенами у дозі 0,625 мг на добу, у порівнянні з жінками такої ж вікової групи, які отримували плацебо (45 проти 33 на 10000 жінок-років). Збільшення ризику було продемонстровано на 1-му році і зберігалось надалі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Аналіз підгрупи жінок віком від 50 до 59 років не виявив підвищення ризику виникнення інсульту у жінок, які отримували монотерапію кон'югованими естрогенами (0,625 мг) у порівнянні з тими, хто отримував плацебо (18 проти 21 на 10000 жінок-років).

У разі виникнення або підозри інсульту прийом препарату Дуавів слід негайно припинити (див. розділ «Протипоказання»).

Ішемічна хвороба серця

У піддослідженні WHI монотерапії естрогенами не повідомлялося про загальний вплив на події при захворюваннях серцево-судинної системи (визначається як нефатальний інфаркт міокарда, безсимптомний інфаркт міокарда або смерть в результаті ішемічної хвороби серця) у жінок, які приймали тільки естрогени, порівняно з плацебо (див. розділ «Фармакокінетика»).

Аналіз підгрупи жінок віком від 50 до 59 років свідчить про статистично незначуще зниження частоти подій захворювань серцево-судинної системи (монотерапія кон'югованими естрогенами у дозі 0,625 мг у порівнянні з плацебо) у жінок, у яких пройшло менш ніж через 10 років від початку менопаузи (8 проти 16 на 10000 жінок-років).

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

У піддослідженні WHI монотерапії естрогенами ризик виникнення ВТЕ (ТГВ та емболія легеневих артерій) був вищим у жінок, які щоденно отримували монотерапію кон'югованими естрогенами у дозі 0,625 мг на добу, порівняно з плацебо (30 проти 22 на 10000 жінок-років), хоча тільки рівень підвищення ризику розвитку ТГВ був статистично значущим (23 проти 15 на 10000 жінок-років). Зростання ризику розвитку ВТЕ відзначалося протягом перших 2 років (див. розділ «Фармакокінетика»).

Якщо це можливо, прийом лікарського засобу Дуавів слід припинити щонайменше за 4–6 тижнів до операції, пов'язаної з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболії, або в період тривалої іммобілізації. Оскільки іммобілізація підвищує ризик розвитку венозних



тромбоемболічних подій, прийом препарату Дуавів, незалежно від терапії, слід припинити до і протягом періоду тривалої іммобілізації (наприклад, післяопераційне відновлення, тривалий ліжковий режим), і відновити тільки після переходу на амбулаторне лікування. Крім того, жінкам, які приймають Дуавів, слід рекомендувати періодично рухатися під час подорожей, що включають тривалу вимушену обмеженість рухів.

Злоякісні новоутворення

Рак ендометрію

Повідомлялося про підвищений ризик виникнення раку ендометрію під час терапії вільними естрогенами у жінок зі збереженою маткою. Повідомляється, що ризик розвитку раку ендометрію серед жінок, які отримують терапію вільними естрогенами, приблизно в 2–12 разів вищий, ніж у тих, хто не отримує таку терапію, і залежить від тривалості лікування та дози естрогену. Більшість досліджень демонструють відсутність значного підвищеного ризику, пов'язаного з застосуванням естрогенів протягом менш ніж 1 року. Найбільший ризик пов'язаний з тривалим застосуванням вільних естрогенів, при лікуванні протягом 5–10 років або більше, ризик зростає у 15–24 рази. Як було показано, ризик зберігається принаймні протягом 8–15 років після припинення терапії естрогенами.

Дуавів містить агоніст/антагоніст естрогену. Цей компонент зменшує ризик розвитку гіперплазії ендометрію, яку може викликати інший компонент – кон'югований естроген. Гіперплазія ендометрію може стати прекурсором розвитку раку ендометрію. Жінки, які приймають Дуавів, не повинні приймати додаткові естрогени, оскільки це може збільшити ризик розвитку гіперплазії ендометрію.

Клінічний нагляд за всіма жінками, які приймають Дуавів, має важливе значення. Необхідно провести відповідні діагностичні заходи, включаючи прицільну біопсію або біопсію ендометрію у довільній формі за показаннями, з метою виключення злоякісних новоутворень у жінок в постменопаузі з нез'ясованими персистуючими або рецидивуючими аномальними генітальними кровотечами.

Рак молочної залози

Найважливішим рандомізованим клінічним дослідженням, що надає інформацію про рак молочної залози у пацієток, які отримують монотерапію естрогенами, є піддослідження WHI монотерапії кон'югованими естрогенами у дозі 0,625 мг на добу. У піддослідженні WHI монотерапії естрогенами, після середнього періоду спостереження протягом 7,1 років, застосування кон'югованого естрогену у дозі 0,625 мг на добу не було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку інвазивного раку молочної залози (відносний ризик (ВР) 0,80).

Повідомлялося, що монотерапія естрогенами призводить до збільшення кількості відхилень при мамографічному обстеженні, що вимагають подальшої оцінки. Вплив лікування препаратом Дуавів на ризик виникнення раку молочної залози невідомий.

Усі жінки повинні проходити щорічні обстеження грудей у медичному закладі і щомісячно самостійно виконувати огляди грудей. Крім того, слід проводити мамографічні обстеження, виходячи з віку пацієнтки, факторів ризику та попередніх результатів мамографічного обстеження.

Рак яєчників

Метааналіз 17 проспективних та 35 ретроспективних епідеміологічних досліджень показав, що жінки, які отримували гормональну терапію для лікування симптомів менопаузи, мали підвищений ризик розвитку раку яєчників. Первинний аналіз, який використовував порівняння «випадок-контроль», включав 12110 випадків захворювання на рак з 17 проспективних досліджень. Відносний ризик, пов'язаний з поточним застосуванням гормональної терапії, складав 1,41 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,32 до 1,50); не було різниці в оцінці ризику залежно від тривалості впливу (менше 5 років (медіана 3 років) у порівнянні з більше 5 років (медіана 10 років) застосування перед діагнозом раку).



Відносний ризик, пов'язаний з комбінацією поточного та нещодавнього застосування (припинення застосування протягом 5 років перед діагнозом раку) становив 1,37 (95% ДІ 1,27–1,48), а підвищений ризик був значущим як для препаратів, що містили тільки естроген, так і для комбінації естрогену та прогестину. Точна тривалість застосування гормональної терапії, що пов'язана з підвищеним ризиком розвитку раку яєчників, однак, невідома. Вплив лікування препаратом Дуавів на ризик розвитку раку яєчників невідомий.

Вірогідна деменція

У допоміжному Дослідженні функції пам'яті WHI монотерапії естрогенами групу із 2947 жінок після гістеректомії віком від 65 до 79 років рандомізували на монотерапію кон'югованими естрогенами у дозі 0,625 мг на добу або плацебо.

Після періоду спостереження середньою тривалістю 5,2 років у 28 жінок в групі монотерапії естрогенами та у 19 жінок в групі плацебо було діагностовано вірогідну деменцію. Відносний ризик вірогідної деменції для монотерапії кон'югованими естрогенами у порівнянні з плацебо становив 1,49 (95% ДІ, 0,83–2,66). Абсолютний ризик вірогідної деменції при монотерапії кон'югованими естрогенами у порівнянні з плацебо становив 37 проти 25 випадків на 10000 жінок-років (див. розділ «Фармакокінетика»).

Захворювання жовчного міхура

Повідомлялося про підвищення у 2–4 рази ризику виникнення захворювань жовчного міхура, що вимагають хірургічного лікування, у жінок в постменопаузі, які отримують естрогени.

Патологічні зміни органу зору

Повідомлялося про виникнення тромбозу судин сітківки у пацієток, які отримували естрогени. Якщо спостерігається раптова часткова або повна втрата зору або раптовий проптоз, диплопія або мігрень, слід припинити лікування до обстеження. Якщо обстеження виявить набряк зорового нерву або ураження судин сітківки, Дуавів слід відмінити зовсім.

Підвищений артеріальний тиск

У невеликій кількості випадків у жінок, які отримували естрогени, спостерігалось значне підвищення артеріального тиску, яке пов'язували з ідіосинкратичними реакціями на естрогени. У великому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні не спостерігалось загального впливу естрогенів на артеріальний тиск.

Гіпертригліцеридемія

У жінок з наявною гіпертригліцеридемією лікування естрогенами може призводити до підвищення рівню тригліцеридів у плазмі, що призводить до розвитку панкреатиту. У разі виникнення панкреатиту, слід розглянути можливість відміни терапії препаратом Дуавів.

Печінкова недостатність та холестатична жовтяниця в анамнезі

Вплив лікарського засобу Дуавів у жінок з порушенням функції печінки або наявністю холестатичної жовтяниці у анамнезі не вивчався.

У жінок з порушенням функції печінки естрогени можуть слабо метаболізуватися.

У жінок з печінковою недостатністю, які отримували монотерапію базедоксифеном, спостерігалось у середньому 4,3-кратне збільшення загальної експозиції у порівнянні з контрольною групою (див. розділ «Фармакокінетика»).

Жінкам з холестатичною жовтяницею в анамнезі, пов'язаною із застосуванням естрогенів або пов'язаною з вагітністю, препарат слід застосовувати з обережністю, а у разі рецидиву Дуавів слід відмінити. Застосування лікарського засобу Дуавів пацієнткам з порушеннями функції печінки протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Гіпотиреоз



Застосування естрогенів призводить до підвищення рівнів тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ). У жінок з нормальною функцією щитоподібної залози збільшення рівнів ТЗГ може компенсуватися через збільшення синтезу гормону щитоподібної залози, тим самим підтримуючи концентрацію вільних Т4 і Т3 в сироватці крові на нормальному рівні. Жінкам, які отримують замісну терапію гормонами щитоподібної залози, та отримують естрогени, може бути потрібне збільшення дози замісної терапії гормонами щитоподібної залози. У таких жінок слід контролювати функцію щитоподібної залози, щоб підтримувати рівень вільних гормонів щитоподібної залози на прийнятному рівні.

Затримка рідини

Естрогени можуть певною мірою викликати затримку рідини. Через це необхідне ретельне спостереження за пацієнтками, які мають захворювання, на які може вплинути цей чинник, як наприклад, порушення функції серця або нирок, коли їм призначають естрогени. Застосування препарату Дуавів пацієнткам із порушенням функції нирок не рекомендується.

Гіпокальціємія

Терапію естрогенами слід з обережністю застосовувати жінкам з гіпопаратиреозом, через можливе виникнення естроген-індукованої гіпокальціємії.

Спадковий ангіоневротичний набряк

Екзогенні естрогени можуть посилювати симптоми ангіоневротичного набряку у жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком.

Загострення інших захворювань

Естрогени можуть викликати загострення бронхіальної астми, цукрового діабету, епілепсії, мігрені або порфірії, системного червоного вовчаку і печінкової гемангіоми, тому жінкам із цими захворюваннями естрогени слід застосовувати з обережністю.

Жінки в період менопаузи

Препарат Дуавів не показаний для застосування жінкам в період менопаузи. Ефективність та безпека застосування препарату Дуавів у жінок в період менопаузи не встановлені, тому застосування препарату не рекомендується.

Лабораторні дослідження

Інформація про рівні фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу в сироватці крові не є корисною в лікуванні помірних та тяжких вазомоторних симптомів.

Вплив лікарського засобу на результати лабораторних досліджень

Прискорення протромбінового часу, часткового тромбoplastинового часу та часу агрегації тромбоцитів; збільшення рівня тромбоцитів; підвищення рівню фактору II, антигену VII, антигену VIII, коагулюючої активності VIII, IX, X, XII, VII-X комплексу, комплексу II-VII-X і бета-тромбоглобуліну; зниження рівнів антифактору Ха і антитромбіну III, зниження активності антитромбіну III; підвищення рівнів фібриногену та активності фібриногену; підвищення рівня і активності антигену плазміногену.

Підвищення рівню тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до збільшення рівню циркулюючого загального гормону щитоподібної залози, що вимірюється за допомогою білково-зв'язаного йоду, рівню Т4 (за допомогою хроматографічної колонки або методом радіоімунологічного аналізу), або рівню Т3 методом радіоімунологічного аналізу. Поглинання Т3 смолою зменшується, що відображає підвищений рівень ТЗГ. Концентрації вільного Т4 і вільного Т3 не змінюються. Жінки, які отримують замісну терапію гормонами щитоподібної залози, можуть потребувати більш високих доз гормону щитоподібної залози. Рівні інших зв'язуючих білків можуть бути підвищені в сироватці крові, наприклад, кортикостероїд-зв'язуючого глобуліну, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, що



призводить до збільшення загального рівню циркулюючих кортикостероїдів та статевих стероїдів, відповідно. Концентрації вільних гормонів, таких як тестостерон та естрадіол, можуть бути зниженими. Рівні інших білків плазми можуть бути підвищені (ангіотензиноген/субстрат реніну, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмін).

Підвищення рівню ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та субфракції холестерин-ЛПВЩ2 в плазмі, зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), підвищення рівню тригліцеридів.

Може спостерігатися порушення толерантності до глюкози.

Пацієнти літнього віку

Дуавів не рекомендується для застосування жінками старше 75 років (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Із загальної кількості жінок у клінічних дослідженнях 3-ї фази, які отримували Дуавів, 4,60% (n = 224) були жінки у віці 65 років і старше. Дію лікарського засобу Дуавів не вивчали у жінок у віці 75 років і старше. Жодних загальних відмінностей у безпеці та ефективності лікарського засобу не спостерігалось у жінок віком 65–74 років та молодшими жінками, а інший клінічний досвід не виявив розбіжностей у відповіді на лікування між старшими та молодшими жінками, але вищу чутливість деяких більш літніх жінок не можна виключати.

Повідомлялося про підвищений ризик розвитку вірогідної деменції у жінок віком старше 65 років у допоміжному дослідженні функції пам'яті в рамках дослідження WHI з щоденним застосуванням кон'югованих естрогенів один раз на добу (у дозі 0,625 мг) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність

Дуавів не рекомендується застосовувати пацієнткам з порушеннями функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Фармакокінетика, безпека та ефективність лікарського засобу Дуавів не оцінювались у жінок з нирковою недостатністю.

Печінкова недостатність

Дуавів протипоказаний пацієнткам з порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Фармакокінетика, безпека та ефективність лікарського засобу Дуавів не оцінювались у жінок з печінковою недостатністю.

Індекс маси тіла (ІМТ)

Після застосування препарату Дуавів системна експозиція кон'югованих естрогенів та базедоксифену була нижчою у жінок з ожирінням у порівнянні з жінками з нормальною вагою (див. розділ «Фармакокінетика»).

Більше зниження експозиції базедоксифену в порівнянні з кон'югованими естрогенами може бути пов'язане зі зниженням захисту від гіперплазії ендометрію. Слід проводити моніторинг та оцінку стану жінок в постменопаузі з нез'ясованою генітальною кровотечею на наявність гіперплазії ендометрію або злоякісних новоутворень.

Лікарський засіб містить лактози, моногідрат та сахарозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дуавів протипоказаний до застосування вагітним жінкам або жінкам, які можуть завагітніти.

Годування груддю

Дуавів протипоказаний жінкам, які годують груддю (див. розділ: «Протипоказання»).



Невідомо, чи цей препарат виділяється у жіноче молоко. Естрогени виявляються в молоці матерів, які отримують кон'юговані естрогени. Застосування естрогенів зменшувало кількість та якість молока у матерів, які годують груддю.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза становить: одна таблетка лікарського засобу Дуавів один раз на добу незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими.

Рекомендації щодо додаткового прийому кальцію та вітаміну D

Жінкам, які приймають Дуавів для профілактики остеопорозу в період постменопаузи, до раціону харчування необхідно додатково ввести добавки кальцію та/або вітаміну D, якщо їх щоденне споживання недостатнє.

Інструкція з прийому пропущених доз

Якщо доза препарату Дуавів пропущена, пацієнткам слід рекомендувати прийняти її, як тільки вони згадають про це, окрім випадків, коли майже настав час прийому наступної запланованої дози. Дві дози не повинні прийматися одночасно.

Застосування пацієнтками з нирковою недостатністю

У пацієнок з порушенням функції нирок фармакокінетика лікарського засобу Дуавів не оцінювалась. Застосування лікарського засобу пацієнткам з порушенням функції нирок не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Застосування пацієнтками літнього віку

Застосування препарату Дуавів жінками старше 75 років не вивчали. Застосування жінками старше 75 років не рекомендується.

Діти

Беручи до уваги показання до застосування Дуавів не призначений для застосування дітьми (див. розділ «Показання»).

Передозування.

Специфічного антидоту у разі передозування лікарським засобом Дуавів не існує і лікування має бути симптоматичним.

Симптоми передозування лікарськими засобами, що містять естрогени, у дорослих та дітей можуть включати нудоту, блювання, болісну чутливість молочних залоз, запаморочення, біль у животі, сонливість/втому; можлива кровотеча відміни.

Побічні реакції.

Наступні побічні реакції більш детально описані в інших розділах інструкції для медичного застосування: серцево-судинні захворювання, злоякісні новоутворення, захворювання жовчного міхура, гіпертригліцеридемія (див. розділ «Особливості застосування»).

Дані з клінічних досліджень

Оскільки клінічні дослідження проводяться в дуже різноманітних умовах, частоту побічних реакцій, що спостерігається в клінічних дослідженнях одного лікарського засобу, не можна безпосередньо порівнювати з показниками в клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу, і вона не може відображати показники, що спостерігаються в клінічній практиці.

Безпеку кон'югованих естрогенів/базедоксифену оцінювали у чотирьох клінічних дослідженнях 3-ї фази тривалістю від 12 тижнів до 24 місяців за участю 6210 жінок у постменопаузі віком від 40 до 75 років (середній вік 55 років). У цілому 1224 пацієнтки отримували Дуавів і 1069 пацієнок отримували плацебо. Жінки, залучені у Дослідження 1 і 2, отримували кальцій (у дозі 600–1200 мг) і вітамін D (у дозі 200–400 МО) щодня, тоді як



жінки у Дослідженнях 3 і 4 не отримували додатково кальцій та вітамін D згідно протоколу. Частота смертності з будь-якої причини становила 0,0% у групі Дуавів та 0,2% у групі плацебо. Частота серйозних побічних реакцій складала 3,5% в групі Дуавів і 4,8% в групі плацебо. Відсоток пацієток, які припинили лікування через побічні реакції в групі Дуавів становив 7,5%, а в групі плацебо – 10,0%. Найбільш поширеними побічними реакціями, що призводили до припинення лікування, були припливи жару, біль у верхній частині живота та нудота.

Найпоширеніші побічні реакції (частота $\geq 5\%$), що найчастіше спостерігалися у жінок, які отримували Дуавів, в порівнянні з плацебо, представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2.

Побічні реакції (частота $\geq 5\%$), що найчастіше спостерігалися в групі Дуавів, у плацебо-контрольованих дослідженнях		
	ДУАВІВ (N=1224) n (%)	ПЛАЦЕБО (N=1069) n (%)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		
Нудота	100 (8)	58 (5)
Діарея	96 (8)	57 (5)
Диспепсія	84 (7)	59 (6)
Біль у верхній частині живота	81 (7)	58 (5)
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини		
Спазми м'язів	110 (9)	63 (6)
Біль у шиї	62 (5)	46 (4)
Порушення з боку нервової системи		
Запаморочення	65 (5)	37 (3)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		
Орофарингеальний біль	80 (7)	61 (6)

Венозна тромбоемболія: У клінічних дослідженнях лікарського засобу Дуавів частота венозної тромбоемболії (тромбоз глибоких вен, емболія легеневих артерій та тромбоз вен сітківки) була низькою у всіх групах лікування. Повідомлялося про побічні реакції у вигляді венозної тромбоемболії у 0,0% пацієток, які отримували Дуавів, та у 0,1% пацієток, які отримували плацебо. Через низький рівень реакцій в обох групах неможливо зробити висновок про те, що ризик розвитку венозної тромбоемболії під час застосування лікарського засобу Дуавів відрізняється від того, що спостерігався під час застосування інших препаратів естрогену (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки. Після відкриття саше лікарський засіб слід використати протягом 60 днів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 20° С до 25° С, допускаються відхилення від 15° С до 30° С. Зберігати в оригінальній упаковці. Захищати від вологи. Таблетки з упаковки слід діставати безпосередньо перед вживанням.

Упаковка. По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери у саше, по 1 саше у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз / Pfizer Ireland Pharmaceuticals.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.



Літл Коннелл, Ньюбрідж, Ко. Кілдер, Ірландія /
Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland.

Дата останнього перегляду.



16