

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 0,45 mg konjugiranih estrogena i 20 mg bazedoksifena u obliku bazedoksifenacetata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 96,9 mg saharoze (uključujući 0,7 mg saharoze u obliku saharozamonopalmitata), 62,9 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata), 0,2 mg tekućeg maltitola, 0,0176 mg glukoze i 0,0088 mg sorbitola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Ružičasta, ovalna tableta s prilagođenim oslobađanjem od 12 mm s „0,45/20” otisnutim na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DUAVIVE je indiciran za liječenje simptoma nedostatka estrogena u postmenopauzalnih žena s maternicom (kod kojih je proteklo najmanje 12 mjeseci od zadnje menstruacije) kod kojih nije prikladno liječenje terapijom koja sadrži progestin.

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za početak i nastavak liječenja postmenopauzalnih simptoma mora se uzimati najniža učinkovita doza tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti dio 4.4).

Preporučena doza je 0,45 mg konjugiranih estrogena (KE) i 20 mg bazedoksifena (BZA) odnosno jedna tableta za peroralnu primjenu jedanput na dan.

Ako bolesnica zaboravi uzeti tabletu, mora ju uzeti čim se sjeti. Liječenje potom treba nastaviti kao prije. Ako je bolesnica zaboravila uzeti više od jedne tablete, treba uzeti samo zadnju tabletu. Bolesnica ne smije uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadila zaboravljenu tabletu.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

KE/BZA nije ispitan u žena starijih od 75 godina. Na temelju dostupnih podataka nije potrebna prilagodba doze zbog dobi (vidjeti dio 5.2). Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika KE/BZA nije ispitivana u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega. Primjena u ovoj populaciji se stoga ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost KE/BZA nije ispitivana u bolesnica s oštećenom funkcijom jetre. Primjena u ovoj populaciji je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene KE/BZA u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

KE/BZA se može uzeti u bilo koje doba dana, bez obzira na obroke (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Rak dojke – dijagnosticiran, u anamnezi ili sumnja na njega.
- Zloćudni tumori ovisni o estrogenu (primjerice, rak endometrija) – dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njih.
- Nedijagnosticirano genitalno krvarenje.
- Neliječena hiperplazija endometrija.
- Aktivna ili prijašnja venska tromboembolija (primjerice, duboka venska tromboza, plućna embolija i tromboza retinalne vene).
- Dijagnosticirani trombofilijski poremećaji (primjerice, deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4).
- Aktivna ili prijašnja arterijska tromboembolijska bolest (primjerice, infarkt miokarda, moždani udar).
- Akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi, sve dok se testovi funkcije jetre ne vrate na normalu.
- KE/BZA ne smiju uzimati žene reproduktivne dobi ili dojilje (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).
- Porfirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za liječenje postmenopauzalnih simptoma, terapija KE/BZA-om se smije uvesti samo u slučaju simptoma koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima najmanje jedanput na godinu dana treba pažljivo procijeniti rizike i koristi, a liječenje treba nastaviti samo dok je korist veća od rizika.

Žene koje uzimaju KE/BZA ne smiju uzimati progestine, dodatne estrogene ili selektivne modulatore estrogenskih receptora (SERM).

DUAVIVE (KE/BZA) nije ispitan za liječenje preuranjene menopauze.

Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovnog liječenja KE/BZA-om mora se uzeti potpuna osobna i obiteljska anamneza. Fizikalni pregled (koji uključuje pregled zdjelice i dojki) treba provoditi vodeći računa o ovome, kao i o kontraindikacijama i mjerama opreza za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se povremeni

pregledi, a njihovu prirodu i učestalost treba prilagoditi svakoj ženi zasebno. Ženama se mora savjetovati o kojim promjenama na dojkama moraju obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti „Rak dojke“ u nastavku). Pretrage, uključujući odgovarajuće metode oslikavanja, npr. mamografiju, treba provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira, prilagođenim kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu se mora pomno nadzirati. Treba voditi računa o tome da se ova stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja KE/BZA-om, a to se osobito odnosi na:

- leiomiom (fibroidi materice) ili endometriozi
- čimbenike rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- čimbenike rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. srodstvo prvog stupnja za rak dojke
- hipertenziju
- poremećaje jetre (npr. adenom jetre)
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih
- kolelitijazu
- migrenu ili (jaku) glavobolju
- sistemski eritemski lupus
- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- epilepsiju
- astmu
- otosklerozu

Razlozi za trenutni prekid liječenja

Liječenje treba prekinuti ako se otkrije kontraindikacija (npr. venska tromboembolija, moždani udar i trudnoća), kao i u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- značajan porast krvnog tlaka
- nova pojava glavobolje migrenskog tipa

Hiperplazija i rak endometrija

U žena s očuvanom maternicom, dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije i raka endometrija. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija u žena koje uzimaju same estrogene je od 2 do 12 puta veće nego u žena koje ne uzimaju te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena. Nakon prekida liječenja rizik može ostati povećan najmanje 10 godina. Žene koje uzimaju KE/BZA ne smiju uzimati dodatne estrogene jer to može povećati rizik od hiperplazije endometrija i raka endometrija.

Dodatak bazedoksifena u KE/BZA smanjuje rizik od hiperplazije endometrija što može biti prekursor raka endometrija.

Probojno krvarenje i točkasto krvarenje mogu se javiti tijekom liječenja. Ako se probojno krvarenje ili točkasto krvarenje pojavi nakon stanovitog razdoblja liječenja ili se nastavi nakon što je liječenje prekinuto, mora se ispitati razlog tome, pri čemu može biti potrebna biopsija endometrija kako bi se isključile zloćudne bolesti endometrija.

Rak dojke

Cjelokupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju samo estrogenski HNL,

ovisno o trajanju uzimanja HNL-a.

Ispitivanje koje je provela Women's Health Initiative (WHI) nije pokazalo povećanje rizika od raka dojke u žena koje su uzimale terapiju samim estrogenom a ranije su podvrgnute histerektomiji.

Opservacijska ispitivanja su uglavnom pokazala mali porast rizika od dijagnoze raka dojke kod žena koje se liječe samo estrogenom koji je niži nego u žena koje koriste kombinaciju estrogen-progestagen (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prestanka uzimanja lijeka dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

Opservacijsko ispitivanje s prosječnim vremenom praćenja od 22 mjeseca pokazalo je da bi rizik od raka dojke među korisnicama KE/BZA-a mogao biti u istom rasponu kao i među korisnicama kombiniranog hormonskog liječenja estrogenom i progestinom. Dugoročni učinak KE/BZA-a na rizik od raka dojke ostaje nepoznat (vidjeti dio 5.1).

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike metaanalize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) koja sadrži samo estrogen, što postaje vidljivo unutar 5 godina primjene, a nakon prestanka primanja terapije smanjuje se s vremenom.

Neke druge studije, uključujući studiju WHI ukazuju na to da uporaba kombiniranog hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) može biti povezana sa sličnim ili blago nižim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Utjecaj KE/BZA na rak jajnika nije poznat.

Venska tromboembolija (VTE)

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 2 godine u postmenopauzalnih žena s KE/BZA zabilježeni su slučajevi VTE (vidjeti dio 4.8). Ako nastupi VTE ili se na nju sumnja, uzimanje KE/BZA treba odmah prekinuti.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (uključujući bazedoksifen) i estrogeni svako zasebno povećavaju rizik od VTE (vidjeti dio 4.8).

Hormonska terapija je povezana s 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja VTE. Pojavnost takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijским stanjima imaju povećan rizik od VTE, a hormonska terapija može pridonijeti tom riziku. KE/BZA je kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati čimbenici rizika za VTE uključuju uzimanje estrogena, stariju životnu dob, veću operaciju, dugotrajnu nepokretnost, pretilost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$), trudnoću/poslijeporođajno razdoblje, sistemski eritemski lupus (SEL) i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena na razvoj VTE. Kao i u svih bolesnika u poslijeoperativnom razdoblju, treba razmotriti profilaktičke mjere kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kad se nakon elektivnog operativnog zahvata očekuje produljena imobilizacija, preporučeno je privremeno prekinuti uzimanje KE/BZA 4 do 6 tjedana prije. Liječenje ne treba ponovno započeti sve dok žena ne bude potpuno pokretna. Osim toga, žene koje uzimaju KE/BZA treba savjetovati da je tijekom putovanja koje je povezano s produljenom imobilizacijom potrebno povremeno se kretati.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali su u srodstvu prvog stupnja s osobom koja je imala trombozu u mlađoj dobi, mogu se ponuditi pretrage pomno uzimajući u obzir njihova ograničenja (pretragom se može otkriti samo dio trombofilijских poremećaja). Ako je identificiran trombofilijски poremećaj uz trombozu u članova obitelji ili je poremećaj težak (npr. deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja) hormonska terapija je kontraindicirana.

U žena koje već primaju kroničnu terapiju antikoagulansima potrebna je pomna procjena koristi i rizika primjene hormonske terapije.

Ako nastupi VTE nakon početka liječenja ili se na nju sumnja, uzimanje KE/BZA se mora odmah prekinuti. Bolesnicama se mora reći da se odmah jave liječniku čim postanu svjesne mogućih tromboembolijskih simptoma (npr. bolno oticanje noge, iznenadna bol u prsima, dispneja).

Koronarna arterijska bolest (KAB)

Nema dokaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja o zaštiti od infarkta miokarda u žena koje imaju ili nemaju KAB, a koje su primile terapiju samim estrogenom. Randomizirano kontrolirano ispitivanje nije pokazalo povećanje rizika od KAB u žena koje su uzimale terapiju samim estrogenom a ranije su podvrgnute histerektomiji.

Ishemijski moždani udar

Terapija samim estrogenom povezana je s do 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja s godinama niti s vremenom proteklom od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara jako ovisan o dobi, ukupni rizik u žena koje primaju hormonsku terapiju povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

Opservacijsko ispitivanje s prosječnim vremenom praćenja od 10 do 11 mjeseci pokazalo je da bi rizik od moždanog udara među korisnicama KE/BZA-a mogao biti u istom rasponu kao i među korisnicama kombiniranog hormonskog liječenja estrogenom i progesterinom. Dugoročni učinak KE/BZA-a na rizik od moždanog udara ostaje nepoznat (vidjeti dio 5.1).

Ako nastupi moždani udar ili se na njega sumnja, uzimanje KE/BZA se mora odmah prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ostala stanja

- Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine pa se stoga bolesnice sa srčanom ili bubrežnom disfunkcijom mora pomno nadzirati tijekom terapije KE/BZA-om.
- Bolesnice s terminalnim zatajenjem bubrega treba pomno nadzirati s obzirom da se očekuje povećanje razine cirkulirajućih komponenti estrogena iz KE/BZA. Primjena u ovoj skupini se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Žene s prethodno dijagnosticiranom hipertrigliceridemijom mora se pomno pratiti tijekom liječenja estrogenima, jer su uz estrogensku terapiju u tom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi, što je dovelo do pankreatitisa. KE/BZA nije ispitivan u žena u kojih je početna razina triglicerida >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 2 godine, KE/BZA je bio povezan s povećanjem koncentracije triglicerida u serumu u odnosu na početnu razinu za otprilike 16% nakon 12 mjeseci, a 20% nakon 24 mjeseca. Potrebno je stoga razmotriti godišnje praćenje razina triglicerida u serumu.
- KE/BZA nije ispitivan u bolesnica s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) ili kolestatskom žuticom u anamnezi. Estrogeni se slabije metaboliziraju u bolesnica s oštećenom funkcijom jetre. U žena s anamnezom kolestatske žutice povezanom s prijašnjim uzimanjem estrogena ili s trudnoćom, treba biti oprezan i, u slučaju ponovne pojave, liječenje KE/BZA-om treba prekinuti.
- U postmenopauzalnih bolesnica koje su primale estrogene prijavljen je 2 do 4 puta veći rizik od bolesti žučnog mjehura koja zahtjeva kirurški zahvat (vidjeti dio 4.8). Bolesnice

liječene KE/BZA-om potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi razvoja bolesti žučnog mjehura.

- Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroidne hormone (engl. *thyroid binding globulin*, TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u cirkulaciji izmjerenih kao jod vezan za proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI), razina T4 (izmjenjenih u koloni ili radioimunološkim testom) ili T3 razina (izmjenjenih radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što održava povišen TBG. Koncentracije slobodnog T4 i T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini mogu biti povišeni u serumu, npr. globulin koji veže kortikoide (CBG) i globulin koji veže spolne hormone (engl. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-1 antitripsin, ceruloplazmin).

Primjena terapije estrogenom ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje neki dokazi za povećani rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuiranu terapiju samim estrogenom nakon napunjenih 65 godina.

Utjecaj KE/BZA na rizik od demencije nije poznat.

Sadržaj pomoćnih tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu, saharozu, glukozu (u polidekstrozi i tekućem maltitolu) i sorbitol (u polidekstrozi).

Laktoza, saharoza i glukoza

Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze, nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraze-izomaltaze ne bi trebale uzimati ovaj lijek.

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol koji može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova. Potrebno je uzeti u obzir aditivni učinak svih izvora sorbitola iz drugih istodobno primijenjenih lijekova i prehrane.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rezultati iz kliničkih ispitivanja interakcija lijek-lijek provedenih s KE/BZA-om i iz ispitivanja interakcija s KE ili bazedoksifenom u monoterapiji sažeti su u nastavku.

Konjugirani estrogeni

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazala su da se estrogeni jednim dijelom metaboliziraju enzimima citokroma P450 uključujući CYP3A4. Međutim, u kliničkim ispitivanjima interakcija lijek-lijek, ponovljena primjena 200 mg itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, imala je minimalni utjecaj na farmakokinetiku KE (izmjereno estronom i ekvilinom) i bazedoksifena kada se primjenjivao s jednom dozom od 0,45 mg KE/20 mg BZA.

Metabolizam estrogena može se povećati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, suprotno tome pokazuju inducirajuća svojstva kada se koriste istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena. Klinički, pojačani metabolizam estrogena može dovesti do smanjenog učinka i promjena u profilu krvarenja iz maternice.

Učinak hormonske nadomjesne terapije s estrogenima na druge lijekove

Pokazalo se da hormonska kontracepcijska sredstva koja sadrže estrogene značajno smanjuju koncentracije lamotrigina u plazmi kod istodobne primjene zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može smanjiti kontrolu napadaja. Iako nije ispitana moguća interakcija između hormonske nadomjesne terapije i lamotrigina, očekuje se da postoji slična interakcija koja može dovesti do smanjenja kontrole napadaja kod žena koje istodobno uzimaju oba lijeka.

Bazedoksifen

Metabolizam bazedoksifena može se povećati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju enzime uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT), kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin i fenitoin, što potencijalno vodi smanjenju sistemske koncentracije bazedoksifena. Smanjeno izlaganje bazedoksifenu može biti povezano s povećanim rizikom od hiperplazije endometrija (vidjeti dio 4.4).

Bazedoksifen se malo ili nimalo metabolizira posredovanjem citokroma P450 (CYP). Bazedoksifen ne inducira niti inhibira aktivnosti glavnih izoenzima CYP-a i mala je vjerojatnost interakcije bazedoksifena s istodobno primijenjenim lijekovima metaboliziranim posredovanjem CYP-a.

Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između bazedoksifena i lijekova koji sadrže ibuprofen, atorvastatin i azitromicin, ili antacida koji sadrže aluminijev i magnezijev hidroksid.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

KE/BZA je samo za primjenu u postmenopauzalnih žena i kontraindiciran je u žena koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dio 4.3). Nema podataka o primjeni KE/BZA u trudnica. Ako dođe do trudnoće tijekom terapije KE/BZA-om, treba odmah prekinuti primjenu.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja relevantnih za nenamjernu izloženost fetusa estrogenima nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični učinak.

U ispitivanjima provedenim na kunićima, primjena bazedoksifena samog pokazala je reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

KE/BZA je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato izlučuje li se bazedoksifen u majčino mlijeko. Mjerljive količine estrogena utvrđene su u mlijeku majki koje su primale KE. Pokazalo se da primjena estrogena u dojilja smanjuje količinu i kvalitetu mlijeka.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama s ciljem procjene učinka kombinacije KE/BZA na reprodukciju.

U ispitivanjima provedenim na štakorima, bazedoksifen je pokazao neželjene učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

KE/BZA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U kliničkim ispitivanjima s bazedoksifenom kao monoterapijom zabilježena je somnolencija kao nuspojava pa je bolesnike potrebno savjetovati o potencijalnom utjecaju na upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

U bolesnica koje su primale monoterapiju bazedoksifenom postmarketinški su prijavljene vizualne smetnje kao što su poremećaj oštine vida ili zamućen vid. Ako se ti simptomi pojave, bolesnice ne bi smjele voziti niti raditi sa strojevima za koje je neophodna precizna vizualna percepcija dok se simptomi ne povuku ili dok ne dobiju liječnički savjet da je to sigurno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u trbuhu, opažena u više od 10% bolesnica u kliničkim ispitivanjima.

Događaj ozbiljne venska tromboembolije može se pojaviti rijetko (manje od 1 na 1000 bolesnica).

Tablični popis nuspojava

U tablici niže prikazane su sve nuspojave zapažene u bolesnica liječenih KE/BZA-om (n=3168) u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Nuspojave su kategorizirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		Vulvovaginalna kandidijaza		
Krvožilni poremećaji				Venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju, trombozu retinalne vene, duboku vensku trombozu i tromboflebitis)
Poremećaji probavnog sustava	Bol u trbuhu	Konstipacija; proljev; mučnina		
Poremećaji jetre i žuči			Kolecistitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni spazam		
Pretrage		Povišeni trigliceridi u krvi		

Opis odabranih nuspojava

Rizik od raka dojke

Na rizik od raka dojke povezanog s primjenom samih estrogena ukazuje nekoliko ispitivanja. Povećani rizik za bolesnice koje primaju terapiju samim estrogenima je niži od rizika za bolesnice koje primaju kombiniranu terapiju estrogen-progestagen. Razina rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4). U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (WHI ispitivanje) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

WHI ispitivanje u SAD-u – skupina koja je primala samo estrogen (ET) – dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Incidenција na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%-tni CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica ET tijekom 5 godina (95%-tni CI)
Samo konjugirani estrogen			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*

*WHI ispitivanje u žena bez maternice nije pokazalo povećanje rizika od raka dojke

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (godine)	Incidenција na 1000 novih korisnica HNL tijekom 5 godina (50 – 54 godine) *	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a nakon 5 godina
Samo estrogen			
50	13,3	1,2	2,7

* Preuzeto iz početnih stopa incidencije u Engleskoj u 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Dob na početku HNL-a (godine)	Incidenција na 1000 žena koje nikada nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 – 59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena korisnica HNL-a nakon 10 godina
Samo estrogen			
50	26,6	1,3	7,1

* Preuzeto iz početnih stopa incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

Rizik od raka endometrija

Žene u postmenopauzi s intaktnom maternicom

Rizik od raka endometrija je oko 5 na svakih 1000 žena s intaktnom maternicom koje ne primaju HNL.

U žena s intaktnom maternicom ne preporučuje se primjena samo estrogenskog HNL zato što povećava rizik od raka endometrija (vidjeti dio 4.4). Ovisno o trajanju primjene samog estrogena i o dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima kretalo se od 5 do 55 dodatnih slučajeva na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

KE/BZA sadrži bazedoksifen, koji smanjuje rizik od hiperplazije endometrija koja se može pojaviti s primjenom samog estrogena (vidjeti dio 4.4). Hiperplazija endometrija može biti prekursor raka endometrija.

Rak jajnika

Primjena hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) koja sadrži samo estrogen povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) (RR 1,43, 95%-tni CI 1,31 – 1,56). U žena u dobi od

50 do 54 godine koje primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

U ispitivanju liječenja osteoporoze bazedoksifenom (srednja vrijednost dobi = 66,5 godina), stopa razvoja VTE na 1000 žena-godina tijekom 3-godišnjeg razdoblja ispitivanja bila je 2,86 u skupini koja je primala bazedoksifen (20 mg) i 1,76 u placebo skupini, a tijekom 5-godišnjeg razdoblja ispitivanja bila je 2,34 u skupini koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,56 u placebo skupini. Nakon 7 godina stopa VTE na 1000 žena je bila 2,06 u skupini koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,36 u placebo skupini.

Poznato je da estrogeni povećavaju rizik od VTE (vidjeti dio 4.4). Pojava takve reakcije vjerojatnija je u prvoj godini liječenja. U nastavku su sažeti rezultati najvećeg randomiziranog ispitivanja:

Skupina WHI ispitivanja koja je primala samo estrogen – dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Incidenca na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%-tni CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica ET
Peroralno primijenjen samo estrogen*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

*Ispitivanje u žena bez maternice

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Terapija samim estrogenom povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Ovaj relativni rizik ne ovisi o dobi ili trajanju primjene, ali kako je početni rizik uvelike ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje primaju estrogensku terapiju povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.4). Dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara tijekom pet godina primjene procijenjen je u najvećem randomiziranom ispitivanju u žena bez maternice (WHI) u dobi od 50 do 59 godina.

Kombinirana WHI ispitivanja – dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5 godina primjene

Dobni raspon (godine)	Pojavnost na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95%-tni CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL tijekom 5 godina
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Nije bilo razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Nuspojave prijavljene kod liječenja monoterapijom KE i/ili bazedoksifenom

Nuspojave su kategorizirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave opažene kod monoterapije KE

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava			
	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije		Vaginitis		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Potenciranje rasta benignog meningeoma; fibrocistična bolest dojki	Povećanje hemangioma jetre
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost	Angioedem; anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije; urtikarija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Netolerancija glukoze	Pogoršanje porfirije; hipokalcemija (u bolesnika s bolestima koje mogu pogodovati teškoj hipokalcemiji)
Psijatrijski poremećaji		Demencija; depresija; promjene raspoloženja; promjene libida	Razdražljivost	
Poremećaji živčanog sustava		Migrena; glavobolja; omaglica; nervoza	Pogoršanje epilepsije	Pogoršanje koreje
Poremećaji oka		Intolerancija na kontaktne leće		
Srčani poremećaji			Infarkt miokarda	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Pogoršanje astme	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina	Pankreatitis; ishemijski kolitis; povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Hirzutizam; osip; pruritus; kloazma		Multiformni eritem; nodozni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija; grčevi u nogama			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bolovi u dojkama, osjetljivost, povećanje dojki, iscjedak; leukoreja	Promjene u cervikalnoj ektropiji i sekreciji	Bol u zdjelici	

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava			
	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Pretrage	Promjene u tjelesnoj težini (povećanje ili smanjenje)			Porast krvnog tlaka

Nuspojave opažene kod monoterapije bazedoksifenom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		
Poremećaji živčanog sustava		Somnolencija		
Poremećaji oka			Retinalna venska tromboza	Smanjenje oštine vida, zamućen vid, fotopsija, poremećaj vidnog polja, oštećenje vida, suhoća očiju, edem ocnog kapka, blefarospazam, bol u oku i oticanje oka
Srčani poremećaji				Palpitacije
Krvožilni poremećaji	Valunzi		Duboka venska tromboza, površinski tromboflebitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			Plućna embolija	
Poremećaji probavnog sustava		Suhoća usta		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Utrikarija, osip, pruritus		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićni spazam (uključujući i grčeve u nogama)			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem			
Pretrage		Povišeni trigliceridi u krvi, povišena alanin aminotransferaza; povišena aspartat aminotransferaza		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifičan antidot. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi nuspojava te je potrebno odmah započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

Simptomi predoziranja lijekom koji sadrži estrogen u odraslih i djece mogu uključivati mučninu, povraćanje, osjetljivost dojki, omaglicu, bol u trbuhu, omamljenost/umor; u žena se može pojaviti vaginalno krvarenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i modulatori spolnog sustava; estrogeni, kombinacije s drugim lijekovima; ATK oznaka: G03CC07

Mehanizam djelovanja

KE/BZA je kombinacija KE sa selektivnim modulatorima estrogenskih receptora (SERM), BZA-om, koji se definira kao tkivno selektivni estrogenski kompleks (TSEC). Djelatne tvari KE prvenstveno su sulfatni esteri estrona, ekvilin-sulfati i $17\alpha/\beta$ -estradiol. Oni zamjenjuju gubitak proizvodnje estrogena kod žena u menopauzi i ublažavaju menopauzalne simptome. Budući da estrogeni potiču rast endometrija, neoponirani estrogen povećava rizik od hiperplazije i raka endometrija. Dodatak bazedoksifena, koji djeluje kao antagonist estrogenskog receptora u maternici, znatno smanjuje rizik od hiperplazije endometrija koji izaziva estrogen u žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji.

Klinička djelotvornost i sigurnost

KE/BZA je ispitivan u 4868 postmenopauzalnih žena koje su sudjelovale u pet kliničkih ispitivanja faze 3. Među njima, 1585 žena dobivalo je 0,45 mg KE/20 mg BZA, a 1241 žena dobivala je placebo. Ispitivano je dugotrajno izlaganje KE/BZA-u do 2 godine; 3322 žene bile su izložene KE/BZA-u najmanje 1 godinu, a 1999 žena bilo je izloženo 2 godine.

Ublažavanje simptoma nedostatka estrogena i obrasci krvarenja

Ublažavanje simptoma menopauze postignuto je tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. U 12-tjednom ispitivanju 0,45 mg KE/20 mg BZA značajno je smanjilo broj i jačinu valunga u usporedbi s placebom u 4. i 12. tjednu.

U jednom ispitivanju, amenoreja je zabilježena u 97% žena liječenih s 0,45 mg KE/20 mg BZA tijekom 10 do 12 mjeseci liječenja. Nepravilno krvarenje i/ili točkasto krvarenje je prijavljeno u 7% žena u skupini koja je primala 0,45 mg KE/20 mg BZA tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a u 3% žena tijekom 10 do 12 mjeseci liječenja.

U drugom ispitivanju, amenoreja je zabilježena u 96% žena liječenih s 0,45 mg KE/20 mg BZA tijekom 10 do 12 mjeseci liječenja. Nepravilno krvarenje i/ili točkasto krvarenje prijavljeno je u skupini koja je primala 0,45 mg KE/20 mg BZA u 8% žena tijekom prva 3 mjeseca i u 4% žena tijekom 10 do 12 mjeseci liječenja.

Gustoća tkiva dojki

Liječenje s 0,45 mg KE/20 mg BZA je pokazalo slične promjene u mamografskoj gustoći tkiva dojki u usporedbi s placebom tijekom 1 godine liječenja.

Rizik od raka dojke

Prema opservacijskom ispitivanju novih korisnica iz pet velikih baza podataka o potraživanju od osiguranja u SAD-u s prosječnim vremenom praćenja od 22 mjeseca, stopa incidencije raka dojke među korisnicama KE/BZA-a bila je 27,21/10 000 osoba-godina (95%-tni CI: 19,91; 34,51) na temelju 55 slučajeva. Stopa incidencije među korisnicama kombiniranog hormonskog liječenja estrogenom i progestinom bila je 36,33/10 000 osoba-godina (95%-tni CI: 30,42; 42,24) na temelju 231 slučaja. Dugoročni učinak KE/BZA-a na rizik od raka dojke ostaje nepoznat.

Rizik od moždanog udara

Prema opservacijskom ispitivanju novih korisnica iz pet velikih baza podataka o potraživanju od osiguranja u SAD-u s prosječnim vremenom praćenja od 10 do 11 mjeseci, stopa incidencije moždanog udara među korisnicama KE/BZA-a bila je 14,04/10 000 osoba-godina (95%-tni CI: 1,03; 27,05) na temelju 15 slučajeva. Stopa incidencije među korisnicama kombiniranog hormonskog liječenja estrogenom i progestinom bila je 13,36/10 000 osoba-godina (95%-tni CI: 7,11; 19,61) na temelju 41 slučaja. Dugoročni učinak KE/BZA-a na rizik od moždanog udara ostaje nepoznat.

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (engl. bone mineral density, BMD)

U jednogodišnjem ispitivanju s 0,45 mg KE/20 mg BZA pokazalo je značajnu razliku u odnosu na početne vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice (+1,52%) u 12. mjesecu u usporedbi s placebom. Ta promjena u BMD-u bila je slična onoj sa samim bazedoksifenom 20 mg (+1,35%) i manja od one sa 0,45 mg KE/1,5 mg medroksiprogesterona (+2,58%) u tom istom ispitivanju.

Starije osobe

Od ukupnog broja ispitanica u kliničkim ispitivanjima faze 3. koje su primile KE/BZA 20 mg, 2,4% (n=77) bile su u dobi ≥ 65 godina. Ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti nisu uočene u žena u dobi >65 godina i mlađih žena, no ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih bolesnica.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s KE/BZA-om u svim podskupinama pedijatrijske populacije za „liječenje simptoma nedostatka estrogena u postmenopauzalnih žena“ (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička ispitivanja KE/BZA-a provedena su u zdravih posmtenopauzalnih žena koje su prirodno u postmenopauzi ili koje su prošle bilateralnu ooforektomiju.

Nakon višekratnih doza 0,45 mg KE/20 mg BZA, srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže za KE i bazedoksifen (početna vrijednost prilagođena za ukupni estron) sažete su u nastavku.

Srednja vrijednost $\pm$ SD farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže (n=24)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{ss} (ng·h/ml)
Bazedoksifen	$6,9 \pm 3,9$	$2,5 \pm 2,1$	71 ± 34
Ukupni estron prilagođen za početnu vrijednost	$2,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,6$	35 ± 12

Apsorpcija

Nakon jednokratne doze KE/BZA, bazedoksifen i ukupan estron prilagođen za početnu vrijednost bili su apsorbirani s T_{max} koje iznosi otprilike 2 sata odnosno 8,5 sati. Kada su se jednokratne doze 0,625 mg KE/20 mg BZA davale uz obrok koji je sadržavao visok postotak masnoća, C_{max} bazedoksifena se nije mijenjao, ali se površina ispod krivulje (engl. *Area Under Curve*, AUC) povećao za otprilike 25%. Hrana je imala mali ili nije imala uopće utjecaj na izloženost KE.

KE/BZA se može primijeniti sa ili bez hrane.

Nakon primjene same BZA, zabilježeno je linearno povećanje koncentracije u plazmi za jednokratnu dozu od 0,5 mg do 120 mg i za višestruke dnevne doze od 1 mg do 80 mg. Apsolutna bioraspoloživost BZA otprilike je 6%.

KE topivi su u vodi i dobro se apsorbiraju u probavnom sustavu nakon oslobađanja iz formulacije lijeka. Proporcionalnost doza estrogena je procijenjena u dva ispitivanja KE. Povećanje proporcionalno dozi u AUC i C_{max} zapaženo je u cjelokupnom rasponu doza od 0,3 mg do 0,625 mg KE za ukupni (konjugirani plus nekonjugirani) ekvilin, ukupni estron prilagođen za početnu vrijednost te nekonjugirani estron prilagođen za početnu vrijednost.

Distribucija

Distribucija KE i bazedoksifena nakon primjene KE/BZA nije ispitivana.

Nakon intravenske primjene doze od 3 mg same BZA, volumen distribucije je $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA se u visokom postotku veže (98% – 99%) za proteine u plazmi *in vitro*, ali se ne vezuje za globulin koji veže spolne hormone.

Distribucija egzogenog estrogena slična je onoj kod endogenog estrogena. Estrogeni se široko distribuiraju u tijelu i općenito su nađeni u većim koncentracijama u ciljnim organima za spolne hormone. Estrogeni cirkuliraju u krvi većinom vezani za globulin koji veže spolne hormone i albumin.

Biotransformacija

Metabolička dispozicija KE i BZA nakon primjene KE/BZA nije ispitivana.

Cirkulirajući estrogeni postoje u stanju dinamičke ravnoteže metaboličke međupretvorbe. 17β -estradiol se reverzibilno konvertira u estron, a oba mogu biti konvertirana u estriol, koji je glavni urinarni metabolit. U postmenopauzalnih žena značajan dio cirkulirajućih estrogena nalazi se u obliku sulfatnih konjugata, posebice estron sulfata, koji služi kao cirkulirajući spremnik za stvaranje aktivnijih estrogena.

Metabolička dispozicija bazedoksifena u postmenopauzalnih žena utvrđena je nakon peroralne primjene 20 mg radioaktivno obilježene BZA. BZA se u velikoj mjeri metabolizira u žena. Glukuronidacija je glavni metabolički put. Vrlo malo je ili gotovo uopće nije uočljivo metaboliziranje posredovanjem citokroma P450. Bazedoksifen 5-glukuronid je glavni cirkulirajući metabolit. Koncentracija ovog glukuronida je otprilike 10 puta veća od nepromijenjene BZA u plazmi.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze KE/BZA, ukupan estron prilagođen za početnu vrijednost (predstavlja KE) eliminira se s poluvijekom od otprilike 17 sati. BZA se eliminira s poluvijekom od otprilike 30 sati. Koncentracija u stanju ravnoteže postiže se do drugog tjedna kod primjene jednom dnevno.

Komponente KE, 17β -estradiol, estron i estriol izlučuju se urinom, zajedno s glukuronidom i suflatnim konjugatima.

Klirens BZA je $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg na temelju intravenske primjene. Glavni put izlučivanja radioaktivno obilježene BZA je putem stolice, a manje od 1% doze eliminira se urinom.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Farmakokinetika KE/BZA nije ispitivana u žena starijih od 75 godina.

Farmakokinetika jednokratne doze BZA od 20 mg ispitivana je u 26 zdravih postmenopauzalnih žena. U prosjeku, u usporedbi sa ženama u dobi od 51 do 64 godine ($n=8$), u žena u dobi od 65 do 74 godine ($n=8$) opažen je 1,5 puta veći AUC, a u žena dobi >75 godina ($n=8$) opažen je 2,6 puta veći AUC. To povećanje se najvjerojatnije može pripisati promjenama funkcije jetre koje su povezane s dobi.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika KE/BZA nije bila procjenjivana u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega.

Ograničeni klinički podaci ($n=5$) za monoterapiju bazedoksifenom dostupni su u bolesnica s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min). Te bolesnice primile su jednokratnu dozu od 20 mg BZA. Zanimljivo ($<1\%$) količina BZA eliminirana je putem urina. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe ili malo utječe na farmakokinetiku bazedoksifena.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika KE/BZA nije ispitivana u žena s oštećenom funkcijom jetre.

Primjena jednokratne doze od 20 mg bazedoksifena uspoređena je u žena s oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa A [$n=6$], B [$n=6$] i C [$n=6$]) i ispitanica s normalnom funkcijom jetre ($n=18$). U prosjeku, žene s oštećenjem funkcije jetre pokazale su 4,3 puta veći AUC u usporedbi s kontrolnom skupinom. Sigurnost i djelotvornost nisu dalje ispitivani u žena s insuficijencijom jetre. Primjena KE/BZA u ovoj skupini je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Indeks tjelesne mase (ITM)

U farmakokinetičkom ispitivanju ($n=24$) pokazalo se da je ITM imao malo utjecaja na sistemsku izloženost KE-u i BZA-i.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kancerogenosti, mutagenosti i oštećenja plodnosti s KE/BZA-om nisu provedena. Niže navedeni podaci temelje se na opažanjima iz ispitivanja s bazedoksifenom.

U 6-mjesečnim ispitivanjima kancerogenosti provedenima na transgeničnim miševima zabilježena je povećana incidencija benignih tumora granulosa stanica jajnika u ženki miševa kojima je primijenjena doza od 150 ili 500 mg/kg na dan. Sistemska izloženost bazedoksifenu (AUC) u tim je skupinama bila je 35 odnosno 69 puta veća od izloženosti u postmenopauzalnih žena koje su primale dozu od 20 mg dnevno tijekom 14 dana.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima opažena je povećana incidencija benignih tumora granulosa stanica jajnika u ženki štakora pri koncentracijama u hrani od 0,03% i 0,1%. Sistemska izloženost bazedoksifenu (AUC) u tim je skupinama bila je 2,6 odnosno 6,6 puta veća od izloženosti u postmenopauzalnih žena koje su primale dozu od 20 mg dnevno tijekom 14 dana.

Nalaz benignih tumora granulosa stanica jajnika u ženki miševa i štakora kojima je primijenjen bazedoksifen predstavlja učinak farmakoterapijske skupine selektivnih modulatora estrogenskih receptora, povezan s njihovom farmakologijom u ženki glodavaca kojima se primjenjuju u reproduktivnoj dobi, kada su im jajnici funkcionalni i odgovaraju na hormonsku stimulaciju.

Bazedoksifen je potaknuo nefropatije specifične za mužjake štakora (kortikomedularna nefrokalcinoza i pojačana spontana kronična progresivna nefropatija) te povezane adenome i karcinome pri omjerima izloženosti od 0,05 do 4 puta i omjerima doza prema tjelesnoj površini (mg/m^2) otprilike 0,6 do

22 puta većim nego kod primjene kliničke doze od 20 mg. Smatra se da su ovi nalazi specifični za štakore i da vjerojatno nisu značajni za ljude. Karcinomi bubrežnih stanica opaženi su u 18-mjesečnom ispitivanju djelotvornosti na kosti u starijih makaki majmunica koje su bile podvrgnute ovarijektomiji pri omjerima izloženosti od 0,05 do 16,3 puta i omjerima doza prema tjelesnoj površini (mg/m^2) otprilike 0,2 do 24 puta većim nego kod primjene kliničke doze od 20 mg. Poznato je da se navedeni tumori pojavljuju u starijih životinja primata i smatrali su se spontanima u starijih majmuna te nevažnima za ljude.

BZA se nije pokazala genotoksičnom niti mutagenom u nizu testova, uključujući *in vitro* bakterijski test reverzne mutacije, *in vitro* test genskih mutacija stanica sisavaca na lokusu timidin kinaze ($\text{TK}^\pm$) u stanicama mišjeg limfoma L5178Y, *in vitro* test kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka te mikronukleusni test na miševima *in vivo*.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti i oštećenja plodnosti s KE/BZA nisu provedena. Niže navedeni podaci temelje se na opažanjima iz ispitivanja s BZA.

U ispitivanjima s BZA na kunićima, pri dozama toksičnima za majku od 0,5 mg/kg na dan (1,5 puta veća izloženost nego u ljudi), zabilježeni su pobačaji i povećana incidencija anomalija srca (defekt ventrikularnog septuma) i koštanog sustava ploda (odgođeno okoštavanje, deformacija ili krivi raspored kostiju, prvenstveno kralježnice i lubanje). Primjena u štakora u dozama toksičnima za majku od $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}$ na dan ($\geq 0,4$ puta izloženost nego u ljudi temeljem tjelesne površine) rezultirala je manjim brojem živih fetusa i/ili smanjenjem tjelesne težine fetusa. Nisu opažene anomalije u razvoju fetusa.

Ženkama štakora primijenjene su dnevne doze od 0,3 do 30 mg/kg (izloženost od 0,15 do 14,6 puta veća od one u ljudi prema tjelesnoj površini, mg/m^2 [20 mg/kg doza u ljudi je $12,3 \text{ mg}/\text{m}^2$]) prije i tijekom parenja s mužjacima koji nisu primali lijek. U svim skupinama u kojima su ženke primale bazedoksifen zabilježen je štetan utjecaj na estrusni ciklus i plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete konjugiranih estrogena

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
celuloza, prah
hipromeloza 2208 (100 000 mPa•s) (E464)
magnezijev stearat
kalcijev fosfat

Inertno punilo ovojnice

saharoza
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
hipromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)
hipromeloza 2910 (15 mPa•s) (E464)
makrogol (400)

Bazedoksifen aktivna ovojnica

saharoza
hipromeloza 2910 (3 mPa•s) (E464)
saharozamonopalmitat
askorbatna kiselina

Ovojnica u boji

hipromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (400)
crveni željezov oksid (E172)

Bezbojna ovojnica

hidroksietilceluloza
povidon (E1201)
polidekstroza (E1200) (sadrži glukozu i sorbitol)
maltitol, tekući
poloksamer 188

Tinta za označavanje

crni željezov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
hipromeloza 2910 (6 mPa•s)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja vrećice s blisterom, upotrijebiti unutar 60 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Aclar/PVC blister pakiranja koja sadrže 28 tableta s prilagođenim oslobađanjem. Svako blister pakiranje zatvoreno je u blister vrećicu sa aluminijskom folijom koja apsorbira kisik.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/960/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. studenoga 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
konjugirani estrogenu/bazedoksifen

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 0,45 mg konjugiranih estrogenu i 20 mg
bazedoksifenu u obliku bazedoksifenacetata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu, saharozu, polidekstrozu i tekući maltitol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne
informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Tabletu progutati cijelu.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Nakon otvaranja vrećice s blisterom, upotrijebiti unutar 60 dana.

.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/960/001 28 tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

DUAVIVE 0,45/20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

VREĆICA S BLISTEROM

1. NAZIV LIJEKA

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
konjugirani estrogenu/bazedoksifen

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 0,45 mg konjugiranih estrogenu i 20 mg
bazedoksifenu u obliku bazedoksifenacetata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu, saharozu, polidekstrozu i tekući maltitol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne
informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Tabletu progutati cijelu.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Nakon otvaranja vrećice s blisterom, upotrijebiti unutar 60 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/960/001 28 tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
konjugirani estrogeni/bazedoksifen

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem konjugirani estrogens/bazedoksifen

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DUAVIVE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DUAVIVE
3. Kako uzimati DUAVIVE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DUAVIVE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DUAVIVE i za što se koristi

DUAVIVE je lijek koji sadrži dvije djelatne tvari koje se nazivaju konjugirani estrogens i bazedoksifen. Konjugirani estrogens spadaju u skupinu lijekova koji se nazivaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL). Bazedoksifen pripada skupini nehormonskih lijekova koji se nazivaju selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM).

DUAVIVE se primjenjuje u postmenopauzalnih žena koje još imaju maternicu i nisu imale prirodnu menstruaciju zadnjih 12 mjeseci.

DUAVIVE se koristi za:

Ublažavanje simptoma koji nastaju nakon menopauze

Tijekom menopauze, razina estrogens proizvedenog u tijelu žene opada. To može uzrokovati simptome kao što su vrućina u licu, vratu i prsima („valunzi“). DUAVIVE ublažava ove simptome nakon menopauze. Ovaj lijek će Vam biti propisan samo ako simptomi ozbiljno narušavaju Vaš svakodnevni život i liječnik utvrdi da za Vas nisu prikladne druge vrste hormonskog nadomjesnog liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DUAVIVE

Povijest bolesti i redoviti pregledi

Primjena lijeka DUAVIVE nosi sa sobom rizike koji se moraju uzeti u obzir kad se odlučuje o tome hoće li se primjena započeti ili nastaviti.

Nema iskustva s primjenom lijeka DUAVIVE u žena s preuranjenom menopauzom (zbog zatajenja jajnika ili kirurškog zahvata na jajnicima).

Prije nego počnete uzimati ovaj lijek, liječnik će Vas ispitati o Vašoj vlastitoj i obiteljskoj povijesti bolesti. Liječnik može odlučiti obaviti fizikalni pregled. To može uključiti pregled dojki i/ili pregled unutarnjih organa, ako je potrebno ili ako ste posebno zabrinuti zbog nečega. Obavijestite svog liječnika ako imate neki zdravstveni problem ili bolest.

Kad počnete uzimati ovaj lijek trebate redovito odlaziti na liječničke preglede (najmanje jednom godišnje). Tijekom pregleda porazgovarajte sa svojim liječnikom o koristima i rizicima daljnjeg uzimanja lijeka DUAVIVE. Savjetuje Vam se da:

- odlazite na redovite preglede dojki i briseve sluznice grlića maternice, prema preporukama liječnika
- redovito pregledavate dojke kako biste uočili sve promjene kao što su jamice na koži, promjene na bradavicama ili kvržice koje možete vidjeti ili napipati.

Nemojte uzimati DUAVIVE

- ako ste alergični na konjugirane estrogene, bazedoksifen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate, sumnjate da imate ili ste imali rak dojke.
- ako imate, sumnjate da imate ili ste imali rak osjetljiv na estrogen, kao što je rak sluznice maternice (endometrija)
- ako se nedavno imali bilo kakvo neobjašnjeno vaginalno krvarenje
- ako imate prekomjerno zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija) koje se ne liječi
- ako imate ili se ikada imali krvni ugrušak u veni (tromboza), primjerice u nogama (duboka venska tromboza), plućima (plućna embolija) ili očima (tromboza retinalne vene).
- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi (primjerice, manjak proteina C, proteina S ili antitrombina)
- ako imate ili ste nedavno imali bolest uzrokovanu krvnim ugrušcima u arterijama kao što su srčani udar, moždani udar ili angina
- ako imate ili ste ikada imali bolest jetre i testovi funkcije jetre Vam se nisu vratili na normalu
- ako ste trudni ili još uvijek možete ostati trudni ili dojite
- ako imate rijedak poremećaj krvi koji se zove porfirija, a koji se nasljeđuje u obitelji.

Ako niste sigurni za bilo koje od gore navedenih stanja, **razgovarajte sa svojim liječnikom** prije uzimanja ovog lijeka.

Ako se bilo koje od gore navedenih stanja pojavi po prvi puta za vrijeme uzimanja ovog lijeka, smjesta prestanite uzimati lijek te se odmah obratite svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek ako ste ikada imali neki od sljedećih problema, jer se mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom DUAVIVE. Ako jeste, trebate češće odlaziti liječniku na preglede:

- fibroidi unutar maternice
- rast sluznice maternice izvan maternice (endometrioza) ili prekomjerni rast sluznice maternice (hiperplazija endometrija)
- povećani rizik od razvoja krvnih ugrušaka [pogledajte dio „Krvni ugrušci u venama (tromboza)“]
- povećani rizik od dobivanja raka osjetljivog na estrogen (primjerice ako su Vam majka, sestra ili baka imale rak dojke)
- visoki krvni tlak
- poremećaji jetre kao što je benigni tumor jetre
- šećerna bolest
- žučni kamenci
- migrena ili jaka glavobolja

- rijetka bolest imunološkog sustava koja može zahvatiti mnoge tjelesne organe (sistemski eritemski lupus, SEL)
- napadaji (epilepsija)
- astma
- bolest koja utječe na bubnjić uha i sluh (otoskleroza)
- visoka razina masnoća u krvi (triglicerida)
- zadržavanje tekućine u tijelu zbog problema sa srcem ili bubrezima

Prestanite uzimati lijek DUAVIVE te se odmah obratite liječniku

Ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- bilo koje od stanja navedenih u dijelu „Nemojte uzimati DUAVIVE”
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica). To mogu biti znakovi bolesti jetre.
- jako povišenje krvnog tlaka (simptomi mogu biti glavobolja, umor, omaglica)
- glavobolje nalik migreni koje se javljaju prvi put
- ako zatrudnite
- ako primijetite znakove krvnog ugruška kao što su bolno oticanje i crvenilo nogu, iznenadna bol u prsima ili poteškoće s disanjem. Za više informacija, pogledajte dio „Krvni ugrušci u venama (tromboza)”

DUAVIVE i rak

Prekomjerno zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija) i rak sluznice maternice (rak endometrija)

Ovaj lijek sadrži konjugirane estrogene i bazedoksifen i koristi se za liječenje žena koje imaju maternicu.

Kada uzimate DUAVIVE nemojte uzimati dodatne estrogene, jer to može povećati rizik od hiperplazije endometrija.

Ako imate neočekivano vaginalno krvarenje, **morate se odmah obratiti liječniku.**

Rak dojke

Dokazi pokazuju povećan rizik od raka dojke kod uzimanja hormonske nadomjesne terapije (HNL) koja sadrži samo estrogen. Povećani rizik ovisi o dužini primjene HNL-a. Dodatni rizik postaje jasan u roku od 3 godine primjene. Nakon prestanka primjene HNL-a dodatni rizik smanjit će se s vremenom, ali može trajati 10 ili više godina ako ste primjenjivali HNL duže od 5 godina.

Učinak lijeka DUAVIVE na rizik od raka dojke mogao bi biti u istom rasponu kao i učinak kombiniranog hormonskog nadomjesnog liječenja estrogenom i progestinom.

Redovito provjeravajte svoje dojke. Odmah se obratite liječniku ako uočite promjene kao što su:

- jamice na koži
- promjene na bradavicama
- kvržice koje možete vidjeti ili napipati

Rak jajnika

Rak jajnika rijetko se pojavljuje – mnogo je rjeđi od raka dojke. Primjena hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) koje sadrži samo estrogen povezuje se s blago povećanim rizikom od nastanka raka jajnika.

Rizik od nastanka raka jajnika ovisi o dobi. Na primjer, u žena u dobi od 50 do 54 godina koje ne primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), u otprilike dvije od 2000 žena bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina. U žena koje primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) 5 godina bit će otprilike 3 slučaja na 2000 korisnica (tj. otprilike jedan dodatni slučaj). Porazgovarajte sa svojim liječnikom ako Vas bilo što brine.

Učinak lijeka DUAVIVE na rizik od raka jajnika nije poznat.

DUAVIVE i srce ili cirkulacija

Krvni ugrušci u venama (tromboza)

DUAVIVE može povećati rizik od stvaranja krvnih ugrušaka.

Monoterapija samo estrogenom i bazedoksifenom povećava rizik od krvnog ugruška u venama (poznato kao duboka venska tromboza, DVT), posebice tijekom prve godine uzimanja lijeka.

Krvni ugrušci mogu biti ozbiljni, a ako jedan dođe u pluća može uzrokovati bol u prsištu, nedostatak zraka, kolaps pa čak i smrt.

Budući da je veća vjerojatnost da će krvni ugrušak u venama nastati u starijoj životnoj dobi, odmah obavijestite liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- ako ne možete hodati dulji period zbog veće operacije, ozljede ili bolesti (pogledajte također dio 3., ako trebate na operaciju)
- ako ste izrazito pretili (ITM >30 kg/m²)
- ako imate problem sa zgrušavanjem krvi kojeg treba dugotrajno liječiti lijekom koji se koristi u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka
- ako je bilo tko od Vaše bliže rodbine imao krvni ugrušak u nozi, plućima ili drugim organima
- ako imate sistemski eritemski lupus (SEL)
- ako imate rak.

Ako se bilo koje od gore navedenih stanja odnosi na Vas, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Bolest srca (srčani udar)

Nema dokaza da HNL sprječava srčani udar. Randomizirani kontrolirani podaci nisu pokazali povećanje rizika od koronarne arterijske bolesti u žena koje su uzimale terapiju samim estrogenom a ranije su podvrgnute histerektomiji (odstranjenju maternice).

Moždani udar

Rizik od moždanog udara približno je 1,5 veći kod žena koje uzimaju HNL u usporedbi sa ženama koje ih ne uzimaju. Broj dodatnih slučajeva moždanog udara zbog uzimanja HNL terapija povećava se s dobi.

Kod žena u 50-im godinama koje ne uzimaju HNL, u prosjeku u 8 na 1000 slučajeva očekuje se moždani udar tijekom razdoblja od 5 godina. Kod žena u 50-im godinama koje uzimaju HNL, očekuju se 11 slučajeva na 1000 korisnica tijekom 5 godina (tj. 3 dodatna slučaja).

Učinak lijeka DUAVIVE na rizik od moždanog udara mogao bi biti u istom rasponu kao i učinak kombiniranog hormonskog nadomjesnog liječenja estrogenom i progestinom.

Druge stvari koje mogu povećati rizik od moždanog udara su:

- starenje
- visoki krvni tlak
- pušenje
- prekomjerno konzumiranje alkohola
- nepravilni otkucaji srca

Ako idete na operaciju

Ako ćete se podvrgnuti kirurškom zahvatu, obavijestite kirurga da uzimate lijek DUAVIVE. Možda ćete morati prestati uzimati lijek DUAVIVE otprilike 4 do 6 tjedana prije operacije kako bi se smanjio

rizik od nastanka krvnih ugrušaka (pogledajte dio „Krvni ugrušci u venama“). Pitajte svog liječnika kad možete početi ponovno uzimati ovaj lijek.

Ako imate bilo kakvih dvojbi, obratite se liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Ostala stanja

Ako imate neko od sljedećih stanja, liječnik Vas mora pomnije pratiti:

- problemi s bubrezima
- postojeća visoka razina masnoća u krvi (triglicerida)
- problemi s jetrom
- astma
- napadaji (epilepsija)
- migrena
- sistemski eritemski lupus (SEL- rijetka bolest imunološkog sustava koja može zahvatiti mnoge tjelesne organe)
- zadržavanje tekućine

Estrogenska terapija neće spriječiti gubitak pamćenja. Postoje neki dokazi za veći rizik od gubitka pamćenja u žena koje započnu uzimati estrogensku terapiju nakon dobi od 65 godina. Porazgovarajte sa svojim liječnikom o tome.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i DUAVIVE

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka DUAVIVE što može dovesti do nepravilnog krvarenja. To se odnosi na sljedeće lijekove:

- lijekove za epilepsiju (kao što su fenobarbital, fenitoin i karbamazepin);
- lijekove za tuberkulozu (kao što su rifampicin, rifabutin);
- lijekove za infekciju HIV-om (kao što su nevirapin, efavirenz, ritonavir i nelfinavir);
- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

DUAVIVE može utjecati na djelovanje nekih lijekova:

- lijek za liječenje epilepsije (lamotrigin), što bi moglo povećati učestalost napadaja.

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek je namijenjen isključivo za liječenje postmenopauzalnih žena. Ne uzimajte ovaj lijek ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Ne uzimajte ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

DUAVIVE malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ako osjećate pospanost nakon uzimanja ovog lijeka, nemojte voziti ili upravljati strojevima.

Zabilježeno je da bazedoksifen komponenta ovog lijeka uzrokuje probleme s vidom kao što je zamućen vid. Ako Vam se to dogodi, izbjegavajte voziti ili upravljati strojevima dok Vam liječnik ne kaže da je sigurno to činiti.

DUAVIVE sadrži laktozu, saharozu, tekući maltitol, glukozu i sorbitol

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 0,0088 mg sorbitola u jednoj tableti.

3. Kako uzimati DUAVIVE

Vaš liječnik će nastoji prepisati najnižu dozu za liječenje Vaših simptoma tijekom što kraćeg razdoblja. Obratite se svom liječniku ako smatrate da je doza prejaka ili nije dovoljno jaka.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sliječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta jedanput na dan.

Tabletu progutajte cijelu uz čašu vode.

Tabletu možete uzeti u bilo koje vrijeme dana, sa ili bez hrane; savjetuje se, međutim, uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan jer će Vam to pomoći da ne zaboravite uzeti lijek.

Nastavite uzimati ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik. Kako bi ovaj lijek djelovao, treba ga uzimati svaki dan onako kako Vam je propisano.

Ako uzmete više lijeka DUAVIVE nego što ste trebali

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako uzmete previše tableta možete osjećati mučninu ili povraćati. Mogu Vam se javiti osjetljivost u dojnama, omaglica, bol u trbuhu, omamljenost/umor ili kratkotrajno vaginalno krvarenje.

Ako zaboravite uzeti DUAVIVE

Ako zaboravite uzeti tabletu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je vrijeme za uzimanje sljedeće tablete, preskočite tabletu koju ste zaboravili te uzmite samo predviđenu sljedeću tabletu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati DUAVIVE

Ako odlučite prestati uzimati ovaj lijek prije završetka propisane terapije, porazgovarajte prvo sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati DUAVIVE te se odmah obratite liječniku ako dobijete bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Ako Vam se počnu javljati glavobolje nalik migreni ili jake glavobolje

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- Znakovi krvnog ugruška kao što su bolno oticanje i crvenilo nogu, iznenadna bol u prsnom košu ili poteškoće s disanjem.
- Znakovi krvnog ugruška u oku (retinalnoj veni), poput smetnji vida na jedno oko, uključujući gubitak vida, bol i oticanje oka, posebice ako je iznenadno.

- Teške alergijske reakcije – simptomi mogu obuhvatiti iznenadno piskanje i bolovi ili stezanje u prsnoj koži, oticanje očnih kapaka, lica, usana, usta, jezika ili grla, otežano disanje, kolaps
- Oticanje očiju, nosa, usana, usta, jezika ili grla, otežano disanje, teška omaglica ili nesvjestica, osip na koži (simptomi angioedema)
- Simptomi pankreatitisa koji mogu obuhvaćati jaku bol u trbuhu koja se može širiti u leđa, uz oticanje trbuha, vrućicu, mučninu i povraćanje
- Iznenadni bolovi u trbuhu uz pojavu svijetlocrvene krvi u stolici, sa ili bez proljeva zbog naglog začepljena arterije u crijevima (ishemijski kolitis)
- Srčani udar - simptomi obično uključuju bol, uključujući bol u prsnoj koži koja se širi u čeljust, vrat i nadlaktice. Uz bol, možete osjetiti preznojavaње, nedostatak zraka, umor, mučninu i nesvjesticu

Vrlo rijetke: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- Veliki porast krvnog tlaka (simptomi mogu biti glavobolja, umor, omaglica)
- Multiformni eritem: simptomi mogu uključivati kožni osip s ružičastocrvenim mrljama posebice na dlanovima ili stopalima iz kojih mogu nastati mjehurići. Također možete dobiti ulceracije u ustima, očima ili vanjskim spolnim organima te dobiti vrućicu

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Druge očne nuspojave (vidite iskre ili bljeskove svjetla, sužavanje vidnog polja, oticanje očiju ili vjeđa)

Ostale nuspojave

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Bol u trbuhu (abdominalna bol)

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Mišićni spazam (uključujući grčeve u nogama)
- Zatvor
- Proljev
- Mučnina
- Vaginalne gljivične infekcije (kandidijaza)
- Povećanje razine triglicerida (masnoća u krvi)

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Bolest žučnog mjehura (npr. žučni kamenci, upala žučnog mjehura (kolecistitis))

Sljedeće nuspojave zabilježene su kad su konjugirani estrogene i/ili bazedoksifen (djelatni sastojci ovog lijeka) nisu uzimani u kombinaciji nego sami, a mogu se također javiti i s ovim lijekom:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Navale vrućine
- Grčevi u mišićima
- Vidljivo oticanje lica, šaka, nogu, stopala ili gležnjeva (periferni edem)

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Bolovi i osjetljivost u dojka, oticanje dojki
- Iscjedak iz bradavica
- Bolovi u zglobovima
- Alopecija (gubitak dlaka)
- Promjene u tjelesnoj težini (povećanje ili smanjenje)
- Povišene vrijednosti jetrenih enzima (utvrđene rutinskim testom funkcije jetre)
- Suhoća usta

- Pospanost
- Koprivnjača (utrikarija)
- Osip
- Svrbež

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Upala rodnice
- Iscjedak iz rodnice
- Erozija grlića maternice utvrđena liječničkim pregledom
- Krvni ugrušak u venama nogu
- Krvni ugrušak u plućima
- Krvni ugrušak u veni u stražnjem dijelu oka (retinalnoj veni) koji može dovesti do gubitka vida
- Mučnina (osjećaj mučnine)
- Glavobolja
- Migrena
- Omaglica
- Promjene raspoloženja
- Osjećaj nervoze
- Depresija
- Gubitak pamćenja (demencija)
- Promjene u zainteresiranosti za spolni odnos (povećan ili smanjen libido)
- Promjena boje kože na licu ili drugim dijelovima tijela
- Pojačani rast dlaka
- Poteškoće pri nošenju kontaktnih leća

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- Bol u zdjelici
- Promjene u tkivu dojke
- Povraćanje
- Osjećaj razdražljivosti
- Utjecaj na način na koji se kontroliraju razine šećera (glukoze) u krvi uključujući povećanu razinu glukoze u krvi
- Pogoršanje astme
- Pogoršanje epilepsije (napadaji)
- Rast benignog meningeoma, nekancerogenog tumora ovojnice mozga i leđne moždine

Vrlo rijetke: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- Bolne crvene kvržice na koži
- Pogoršanje koreje (postojeći neurološki poremećaj kojeg karakteriziraju nevoljni spazmodični pokreti tijela)
- Povećanje hemangioma jetre, benignog (dobroćudnog) tumora jetre
- Niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija); često nema simptoma koji ukazuju da je razina kalcija u krvi niska, ali kod težeg oblika hipokalcemije možete se osjećati umorno, općenito loše, depresivno i možete postati dehidrirani. To može biti popraćeno bolovima u kostima i trbuhu. Mogu se stvoriti bubrežni kamenci i uzrokovati jaku bol u središnjem dijelu leđa (bubrežne kolike).
- Pogoršanje porfirije, rijetkog poremećaja krvi koji se nasljeđuje u obitelji.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Palpitacije (svjesnost otkucaja srca)
- Suhoća očiju, bol u očima, smanjena vidna oštrina, oštećenje vida, blefarospazam (neuobičajeno, nevoljno žmirkanje ili grč vjeđa)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DUAVIVE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nakon otvaranja vrećice s blisterom, upotrijebiti unutar 60 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DUAVIVE sadrži

Djelatne tvari su konjugirani estrogene i bazedoksifen. Jedna tableta sadrži 0,45 mg konjugiranih estrogene i 20 mg bazedoksifena u obliku bazedoksifenacetata.

Ostali sastojci su: laktoza hidrat, saharoza, saharozamonopalmitat, polidekstroza (E1200, sadrži glukozu i sorbitol) i tekući maltitol (pogledajte dio 2.), mikrokristalična celuloza, celuloza u prahu, hidroksipropilceluloza, hidroksietilceluloza, magnezijev stearat, askorbatna kiselina, hipromeloza (E464), povidon (E1201), poloksamer 188, kalcijev fosfat, titanijev dioksid (E171), makrogol (400), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172) i propilenglikol (E1520).

Kako DUAVIVE izgleda i sadržaj pakiranja

Tableta s prilagođenim oslobađanjem DUAVIVE od 0,45 mg/20 mg je ružičasta, ovalna tableta s „0,45/20“ otisnutim na jednoj strani.

Tablete s prilagođenim oslobađanjem su pakirane u PVC/Aclar/PVC blister pakiranjima koja sadrže 28 tableta. Svako blister pakiranje zatvoreno je u blister vrećicu sa aluminijskom folijom koja apsorbira kisik.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.