

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 0,45 mg konjugiranih estrogenov in bazedoksifenacetat v količini, ki ustreza 20 mg bazedoksifena.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 96,9 mg saharoze (vključuje 0,7 mg saharoze v obliki saharoze monopalmitata), 62,9 mg laktoze (v obliki monohidrata), 0,2 mg tekočega maltitola, 0,0176 mg glukoze in 0,0088 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Rožnata, ovalna tableta s prirejenim sproščanjem, velika 12 mm, z napisom "0.45/20" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DUAVIVE je indicirano za zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah v postmenopavzi z maternico (vsaj 12 mesecev od zadnje menstruacije), pri katerih zdravljenje s progestini ni primerno.

Izkušnje pri zdravljenju žensk, starejših od 65 let, so omejene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za začetek in nadaljevanje zdravljenja simptomov postmenopavze je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, trajanje uporabe pa mora biti čim krajše (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni odmerek je 0,45 mg konjugiranih estrogenov (CE – conjugated oestrogens) in 20 mg bazedoksifena (BZA) v obliki ene peroralne tablete enkrat na dan.

Če bolnica pozabi vzeti tableto, jo mora vzeti takoj, ko se spomni. Nato mora zdravljenje nadaljevati enako kot prej. Če je pozabila vzeti več kot eno tableto, mora vzeti samo zadnjo in ne sme vzeti dvojnega običajnega odmerka, da nadomesti pozabljene tablete.

Posebne skupine bolnic

Starejše bolnice

Kombinacije CE/BZA niso raziskovali pri ženskah, starejših od 75 let. Na podlagi razpoložljivih podatkov prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Izkušnje z zdravljenjem žensk, starejših od 65 let, so omejene.

Okvara ledvic

Farmakokinetike CE/BZA pri bolnicah z okvaro ledvic niso raziskovali. Uporaba pri tej populaciji zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Varnosti in učinkovitosti CE/BZA pri bolnicah z okvaro jeter niso raziskovali. Uporaba pri tej populaciji je kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Kombinacija CE/BZA ni namenjena za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

CE/BZA se lahko jemlje kadarkoli čez dan, ne glede na obroke (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znan rak dojke, sum nanj ali rak dojke v anamnezi.
- Znani, od estrogenov odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija), sum nanje ali od estrogenov odvisni maligni tumorji v anamnezi.
- Nediagnosticirana krvavitev iz spolovil.
- Nezdravljena hiperplazija endometrija.
- Aktivna venska trombembolija ali venska trombembolija v anamnezi (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza mrežnične vene).
- Znane trombofilične motnje (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali pomanjkanje antitrombina; glejte poglavje 4.4).
- Aktivna arterijska trombembolična bolezen ali arterijska trombembolična bolezen v anamnezi (npr. miokardni infarkt, možganska kap).
- Akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se vrednosti testov funkcije jeter ne vrnejo na normalne.
- CE/BZA ne smejo jemati ženske v rodni dobi ali doječe matere (glejte poglavji 4.6 in 5.3).
- Porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinacija CE/BZA se lahko uporablja samo za zdravljenje postmenopavzalnih simptomov, ki negativno vplivajo na kakovost življenja. V vsakem primeru je treba vsaj enkrat na leto natančno oceniti tveganja in koristi, zdravljenje pa se lahko nadaljuje le, če so koristi večje od tveganja.

Ženske, ki jemljejo CE/BZA, ne smejo jemati progestinov, dodatnih estrogenov ali selektivnih modulatorjev estrogenih receptorjev (SERM – selective oestrogen receptor modulators).

Zdravljenja prezgodnje menopavze z zdravilom DUAVIVE (CE/BZA) niso raziskovali.

Zdravstveni pregled/kontrolni pregled

Pred začetkom prvega ali ponovnega zdravljenja s CE/BZA je treba raziskati celotno osebno in družinsko anamnezo. Telesni pregled (vključno z medeničnim predelom in dojkami) je treba opraviti glede na anamnezo, kontraindikacije in previdnostne ukrepe za uporabo. Med zdravljenjem so

priporočljivi periodični pregledi. Njihova pogostnost in vrsta naj bosta prilagojeni posamezni ženski. Ženskam je treba svetovati, o katerih spremembah na dojkah morajo poročati zdravniku ali medicinski sestri (glejte "Rak dojke" spodaj). Preiskave, vključno s slikanjem z ustreznimi orodji (npr. mamografijo), je treba opraviti skladno s trenutno veljavno prakso za presejalne preglede, prilagojeno kliničnim potrebam posameznice.

Bolezenska stanja, pri katerih je potreben nadzor

Če se pojavi katerokoli od naslednjih bolezenskih stanj oziroma, če se je katerokoli od njih pojavilo že prej in/ali se je med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem poslabšalo, je treba bolnico skrbno nadzirati. Treba je upoštevati, da se med zdravljenjem s CE/BZA ta bolezenska stanja lahko ponovijo ali poslabšajo, zlasti:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza;
- dejavniki tveganja za trombembolične motnje (glejte spodaj);
- dejavniki tveganja za nastanek od estrogenov odvisnih tumorjev, npr. dedno nagnjenje za raka dojke v 1. kolenu;
- hipertenzija;
- bolezni jeter (npr. adenom jeter);
- sladkorna bolezen s prizadetostjo žilja ali brez nje;
- holelitiaza;
- migrena ali (hud) glavobol;
- sistemski eritematozni lupus;
- hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj);
- epilepsija;
- astma;
- otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo prekinitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija (npr. venska trombembolija, možganska kap in nosečnost) in v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter;
- pomembno zvišanje krvnega tlaka;
- nov napad migrenskega glavobola.

Hiperplazija endometrija in karcinom

Pri ženskah z nepoškodovano maternico se pri dolgotrajni uporabi samih estrogenov zveča tveganje za hiperplazijo in karcinom endometrija. Zvečano tveganje za raka endometrija, o katerem so poročali pri ženskah, ki so uporabljale samo estrogen, je od 2- do 12-krat večje kot pri neuporabnicah, odvisno pa je od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena. Po ukinitvi zdravljenja lahko to tveganje ostane zvečano vsaj 10 let. Ženske, ki jemljejo CE/BZA, ne smejo jemati dodatnih estrogenov, saj to lahko zveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinom endometrija.

Dodatek bazedoksifena v kombinaciji CE/BZA zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija, ki je lahko prekurzor karcinoma endometrija.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavkast izcedek. Če se vmesne krvavitve ali krvavkast izcedek pojavijo po določenem času zdravljenja ali se po prenehanju zdravljenja nadaljujejo, je treba raziskati vzrok zanje. Pri tem bo morda treba opraviti biopsijo endometrija, da se izključi maligna bolezen endometrija.

Rak dojke

Zbrani dokazi kažejo zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko

HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja uporabe HNZ.

V preskušanju Women's Health Initiative (WHI) niso ugotovili zvečanja tveganja za raka dojke pri ženskah, ki so jim opravili histerektomijo in so uporabljale samo estrogensko zdravljenje.

V opazovalnih študijah so pri uporabnicah samo estrogena večinoma poročali o majhnem zvečanju tveganja za raka dojke, ki je manjše kot pri ženskah, ki so uporabljale kombinacije estrogena in progestogena (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, je lahko tveganje prisotno še 10 let ali več.

Opazovalna študija s povprečnim časom spremljanja 22 mesecev je pokazala, da je tveganje za raka dojke pri uporabnicah CE/BZA lahko v enakem razponu kot pri uporabnicah kombiniranega hormonskega zdravljenja z estrogenom in progestinom. Dolgoročni učinek CE/BZA na tveganje za raka dojke ostaja neznan (glejte poglavje 5.1).

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojke.

Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), kar postane očitno po 5 letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje.

Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Učinek CE/BZA na tveganje za raka jajčnikov ni znan.

Venska trombembolija (VTE)

V kliničnih preskušanjih pri ženskah v postmenopavzi s CE/BZA, ki so trajala do 2 leti, so poročali o primerih VTE (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi VTE ali sum na njo, je treba zdravljenje s CE/BZA nemudoma prekiniti.

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM) (vključno z bazedoksifenom) in estrogeni posamično zvečajo tveganje za VTE (glejte poglavje 4.8).

Hormonsko zdravljenje je povezano z od 1,3- do 3-kratnim zvečanjem tveganja za pojav VTE. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah z znanimi trombofiličnimi stanji je tveganje za VTE zvečano, hormonsko zdravljenje pa lahko to tveganje še zveča. Kombinacija CE/BZA je zato pri teh bolnicah kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Splošno znani dejavniki tveganja za VTE vključujejo uporabo estrogenov, starost, večji kirurški poseg, dolgotrajno imobilizacijo, debelost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus (SLE) in raka. Konsenza o morebitnem vplivu krčnih žil na VTE ni. Kot pri vseh bolnicah po kirurškem posegu je treba pretehtati možnost uporabe preventivnih ukrepov, da se prepreči VTE po posegu. Če elektivnemu kirurškemu posegu sledi daljša imobilizacija, je priporočljivo zdravljenje s CE/BZA začasno prekiniti 4 do 6 tednov pred posegom. Zdravljenja se ne sme začeti znova, dokler bolnica ni povsem mobilna. Poleg tega je treba ženskam, ki jemljejo CE/BZA, svetovati, da se med potovanjem, pri katerem so dlje časa nepremične, občasno gibljejo.

Ženskam, ki nimajo VTE v osebni anamnezi, vendar imajo sorodnika v prvem kolenu z anamnezo tromboze v mladosti, se lahko predlaga presejalni pregled po temeljitim svetovanju o omejitvah takšnega testiranja (pri presejalnih pregledih se odkrije le del trombofiličnih okvar). Če se odkrije trombofilično okvaro, ki sovпада s trombozo pri družinskih članih, ali če je okvara "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C ali kombinacija okvar), je hormonsko zdravljenje kontraindicirano.

Pri ženskah, ki se že kronično zdravijo z antikoagulansi, je treba skrbno pretehtati razmerje koristi in tveganja hormonskega zdravljenja.

Če se po uvedbi zdravljenja pojavi VTE ali sum nanjo, je treba zdravljenje s CE/BZA nemudoma prekiniti. Ženske je treba opozoriti, naj nemudoma obiščejo svojega zdravnika, če se pojavijo morebitni simptomi trombembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

Koronarna arterijska bolezen (KAB)

Iz randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanj pri ženskah z obstoječo KAB ali brez nje, ki so uporabljale zdravljenje samo z estrogenom, ni dokazov o zaščiti pred miokardnim infarktom. V podatkih iz randomiziranih nadzorovanih študij niso ugotovili zvečanega tveganja za KAB pri ženskah s histerektomijo, ki so uporabljale zdravljenje samo z estrogenom.

Ishemična možganska kap

Zdravljenje samo z estrogenom je povezano z do 1,5-kratnim zvečanjem tveganja za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se ne spremeni s starostjo ali časom od menopavze. Ker pa je osnovno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se skupno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo hormonsko zdravljenje, zvečuje s starostjo (glejte poglavje 4.8).

Opazovalna študija s povprečnim časom spremljanja 10–11 mesecev je pokazala, da je tveganje za možgansko kap pri uporabnicah CE/BZA lahko v enakem razponu kot pri uporabnicah kombiniranega hormonskega zdravljenja z estrogenom in progestinom. Dolgoročni učinek CE/BZA na tveganje za možgansko kap ostaja neznan (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavi možganska kap ali sum nanjo, je treba zdravljenje s CE/BZA nemudoma prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Druga bolezenska stanja

- Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic med zdravljenjem s CE/BZA skrbno spremljati.
- Pričakovati je, da bo raven estrogenskih komponent CE/BZA v obtoku zvišana, zato je treba bolnice s končnim stadijem ledvične insuficience pozorno spremljati. Uporaba pri tej skupini bolnic ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Ženske z obstoječo hipertrigliceridemijo je treba med zdravljenjem z estrogeni skrbno opazovati, ker so v redkih primerih pri zdravljenju bolnic v takem stanju z estrogenom poročali o velikem zvečanju trigliceridov v plazmi, ki je vodilo v pankreatitis. Kombinacije CE/BZA pri ženskah z izhodiščnimi vrednostmi trigliceridov > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l) niso raziskovali. V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 2 leti, je bilo zdravljenje s CE/BZA povezano z zvečanjem koncentracije trigliceridov v serumu za okrog 16 % po 12 mesecih in 20 % po 24 mesecih glede na izhodiščno vrednost, zato je treba razmisliti o letnem spremljanju ravni trigliceridov v serumu.
- Kombinacije CE/BZA pri bolnicah z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2) ali holestatskim ikterusom v anamnezi niso raziskovali. Pri ženskah z okvarjenim delovanjem jeter se estrogeni lahko slabo presnavljajo. Pri ženskah s holestatskim ikterusom, povezanim s preteklo uporabo estrogenov ali z nosečnostjo, je potrebna previdnost, pri ponovitvi bolezni pa je treba zdravljenje s CE/BZA prekiniti.

- Pri ženskah v postmenopavzi, ki so prejemale estrogene, so poročali o 2- do 4-kratnem zvečanju tveganja za bolezen žolčnika, pri kateri je potreben kirurški poseg (glejte poglavje 4.8). Bolnice, ki se zdravijo s CE/BZA, je treba skrbno spremljati glede znakov pojava bolezni žolčnika.
- Estrogeni zvečajo koncentracijo globulina, ki veže ščitnične hormone (TBG – thyroid binding globulin), in tako zvišajo raven celotne količine ščitničnih hormonov v krvnem obtoku, merjenih z jodom, vezanim na beljakovine (PBI – protein-bound iodine), ravno T4 (s kolonsko ali radioimunsko analizo) ali ravno T3 (z radioimunsko analizo). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar odraža zvečanje TBG. Koncentraciji prostega T3 in T4 se ne spremenita. Koncentraciji drugih vezavnih beljakovin, t.j. globulina, ki veže kortikoide (CBG – corticoid binding globulin) in globulina, ki veže spolne hormone (SHBG – sex-hormone-binding globulin), se lahko v serumu zvečata, kar zviša raven kortikosteroidov in spolnih steroidov v krvnem obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Koncentracije drugih beljakovin v plazmi se lahko zvečajo (angiotenzinogen/substrat renina, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

Zdravljenje z estrogeni ne izboljša kognitivne funkcije. Obstaja nekaj dokazov o zvečanem tveganju za verjetno demenco pri ženskah, ki začnejo uporabljati samo estrogensko zdravljenje po 65. letu starosti.

Vpliv CE/BZA na tveganje za demenco ni znan.

Vsebnost pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje laktozo, saharozo, glukozo (v obliki polidekstroze in tekočega maltitola) in sorbitol (v obliki polidekstroze).

Laktoza, saharoza in glukozo

Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharaze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Sorbitol

To zdravilo vsebuje sorbitol, ki lahko vpliva na biološko uporabnost drugih sočasno uporabljenih zdravil. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol, in sorbitola, ki ga vnesemo s hrano.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Rezultati klinične študije medsebojnega delovanja, ki so jo izvedli s CE/BZA, in študij medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli s CE ali monoterapijo z bazedoksifenom, so povzeti spodaj.

Konjugirani estrogeni

Študije *in vitro* ter *in vivo* so pokazale, da se estrogeni delno presnavljajo preko encimov citokroma P450, vključno s CYP3A4. Vendar je v klinični študiji medsebojnega delovanja večkratno odmerjanje 200 mg itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A4, minimalno vplivalo na farmakokinetiko CE (merjeno z estronom in ekvilinom) in bazedoksifena, kadar se je uporabljal v enkratnem odmerku 0,45 mg CE/20 mg BZA.

Pri sočasni uporabi snovi, ki inducirajo delovanje encimov za presnovo zdravil, kot so antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in zdravila proti okužbam (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), se presnova estrogenov lahko zveča. Čeprav sta ritonavir in nelfinavir znana kot močna zaviralca, pri sočasni uporabi s steroidnimi hormoni kažeta induktivne lastnosti. Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo

estrogenov. S kliničnega vidika lahko zvečana presnova estrogenov povzroči zmanjšan učinek in spremembe pri krvavitvah iz maternice.

Učinek HNZ z estrogeni na druga zdravila

Sočasna uporaba hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo estrogene, pomembno zmanjša koncentracijo lamotrigina v plazmi zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina. To lahko zmanjša nadzor nad epileptičnimi napadi. Čeprav morebitnega medsebojnega delovanja med zdravili za hormonsko nadomestno zdravljenje in lamotriginom niso preučevali, je pričakovati podobno medsebojno delovanje, ki lahko privede do zmanjšanja nadzora nad epileptičnimi napadi pri ženskah, ki jemljejo obe zdravili hkrati.

Bazedoksifen

Presnovo bazedoksifena lahko zveča sočasna uporaba snovi, ki so znani induktorji uridin difosfat-glukuronoziltransferaz (UGT), kot so rifampicin, fenobarbital, karbamazepin in fenitoin. To lahko vodi do zmanjšanih sistemskih koncentracij bazedoksifena. Zmanjšanje izpostavljenosti bazedoksifenu je lahko povezano z zvečanim tveganjem za hiperplazijo endometrija (glejte poglavje 4.4).

K presnovi bazedoksifena le malo ali nič prispeva presnova, ki jo uravnava citokrom P450 (CYP). Bazedoksifen niti ne inducira niti ne zavira aktivnosti poglavitnih izoencimov CYP in je malo verjetno, da medsebojno deluje s sočasno uporabljenimi zdravili preko presnove, ki jo uravnava CYP.

Med bazedoksifenom in naslednjimi zdravili ni bilo pomembnih farmakokinetičnih interakcij: ibuprofen, atorvastatin, azitromicin ali antacid, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kombinacija CE/BZA je namenjena le za uporabo pri ženskah v postmenopavzi in je kontraindicirana pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi (glejte poglavje 4.3). Podatkov o uporabi CE/BZA pri nosečnicah ni. Če ženska med zdravljenjem s CE/BZA zanosi, je treba uporabo zdravila takoj prekiniti.

Rezultati večine do sedaj opravljenih epidemioloških študij v zvezi z nenamernim izpostavljanjem zarodka estrogenom ne kažejo nobenih teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Študije na kuncih so pri samostojni uporabi bazedoksifena pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Kombinacija CE/BZA je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se bazedoksifen izloča v materino mleko. V mleku mater, ki so prejemale CE, so ugotovili zaznavne ravni estrogenov. Opazili so, da uporaba estrogena pri doječih materah zmanjša količino in kakovost mleka.

Plodnost

Študij na živalih, pri katerih bi ugotavljali učinke kombinacije CE/BZA na razmnoževanje, niso izvedli.

Študije z bazedoksifenom na podganah so pokazale škodljive vplive na plodnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinacija CE/BZA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kliničnih preskušanjih z monoterapijo z bazedoksifenom so poročali o zaspanosti kot neželenem učinku, zato je treba bolnice opozoriti na možne učinke na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri bolnicah, ki so prejemale monoterapijo z bazedoksifenom, so v obdobju trženja zdravila poročali o motnjah vida, kot sta zmanjšana ostrina vida ali zamegljen vid. Če se pojavijo taki simptomi, se morajo bolnice izogibati vožnji ali upravljanju strojev, ki zahtevajo natančno vidno zaznavo, dokler simptomi ne izzvenijo ali dokler jim zdravnik ne svetuje, da so te dejavnosti varne.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem so najpogostejše poročali, je bila bolečina v trebuhu, ki se je med kliničnimi preskušnji pojavila pri več kot 10 % bolnic.

Redko se lahko pojavijo resni venski trombembolični dogodki (manj kot 1 primer na 1000 bolnic).

Preglednica neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili v s placebom nadzorovanih preskušanjih s kombinacijo CE/BZA (n = 3168). Neželeni učinki so bili razvrščeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ali redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginalna kandidoza		
Žilne bolezni				venski trombembolični dogodki (vključno s pljučno embolijo, trombozo mrežnične vene, globoko vensko trombozo in tromboflebitisom)
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu	zaprtje, driska, navzea		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holecistitis	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči		
Preiskave		zvečane vrednosti trigliceridov v krvi		

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje za raka dojke

Tveganje za raka dojke, povezano z uporabo samo estrogena, so predstavili v več študijah. Zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje, je manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinacije estrogena in progesterona. Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4). Prikazane so ocene absolutnega tveganja na podlagi rezultatov največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

Študija WHI v ZDA (skupina, ki je prejela samo estrogensko zdravljenje (EZ) – dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk v obdobju 5 let v skupini, ki je prejela placebo	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic EZ v obdobju 5 let (95 % IZ)
Samo estrogen CE			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*

* Študija WHI pri ženskah brez maternice, pri katerih niso ugotovili zvečanega tveganja za raka dojke.

Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v obdobju 5 let (50 – 54 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ zdravljenja po 5 letih
Samo estrogen			
50	13,3	1,2	2,7

* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27

Opomba: ker se osnovna pojavnost raka dojk po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v obdobju 10 let (50 – 59 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ zdravljenja po 10 letih
Samo estrogen			
50	26,6	1,3	7,1

* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27

Opomba: ker se osnovna pojavnost raka dojk po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

Tveganje za raka endometrija

Ženske v postmenopavzi, ki imajo maternico

Tveganje za raka endometrija pri ženskah, ki imajo maternico in ki ne uporabljajo HNZ, je približno 5 na 1000 žensk.

Pri ženskah, ki imajo maternico, uporaba HNZ samo z estrogenom ni priporočljiva, ker zveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4). Glede na trajanje zdravljenja samo z estrogenom in odmerke estrogena je znašalo zvečanje tveganja za raka endometrija v epidemioloških študijah med 5 in 55 dodatnih diagnosticiranih primerov na vsakih 1000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Kombinacija CE/BZA vsebuje bazedoksifen, ki zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija, ki se

lahko pojavi pri uporabi samostojnega estrogena (glejte poglavje 4.4). Hiperplazija endometrija je lahko prekursor za raka endometrija.

Rak jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega HNZ je povezana z zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje 1,43, 95 % IZ 1,31-1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki uporabljajo HNZ 5 let, to pomeni približno en dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2000.

Tveganje za vensko tromboembolijo

V preskušanju zdravljenja osteoporoze z bazedoksifenom (povprečna starost = 66,5 let) je bil delež primerov VTE na 1000 žensk-let v 3-letnem obdobju izvajanja študije 2,86 v skupini, ki je prejela bazedoksifen (20 mg), in 1,76 v skupini, ki je prejela placebo, v 5-letnem obdobju izvajanja študije pa 2,34 v skupini, ki je prejela 20 mg bazedoksifena, in 1,56 v skupini, ki je prejela placebo. Po 7 letih je bil delež VTE na 1000 žensk-let 2,06 v skupini, ki je prejela 20 mg bazedoksifena, in 1,36 v skupini, ki je prejela placebo.

Znano je, da estrogeni zvečajo tveganje za VTE (glejte poglavje 4.4). Pojav take reakcije je verjetnejši v prvem letu zdravljenja. Podatki iz največjega randomiziranega preskušanja so povzeti spodaj:

Študije WHI (skupina, ki je prejela samo estrogen) – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk v obdobju 5 let v skupini, ki je prejela placebo	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic ET
Samo peroralni estrogen*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Študija pri ženskah brez maternice

Tveganje za ishemično možgansko kap

Zdravljenje samo z estrogenom je povezano z do 1,5-kratnim zvečanjem relativnega tveganja za ishemično možgansko kap. To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, vendar pa je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti, zato se skupno tveganje možganske kapi pri ženskah, ki uporabljajo zdravljenje samo z estrogenom, zveča s starostjo (glejte poglavje 4.4). Dodatno tveganje za ishemično možgansko kap v petih letih uporabe so ocenili v največjem randomiziranem preskušanju pri ženskah brez maternice (WHI), starih od 50 do 59 let.

Združene študije WHI – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap* med 5-letno uporabo

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk v obdobju 5 let v skupini, ki je prejela placebo	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Niso razlikovali med ishemično in hemoragično možgansko kapjo.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri monoterapiji s CE in/ali bazedoksifenom

Neželeni učinki so bili razvrščeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji s CE

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vaginitis		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			zvečanje rasti benignih meningiomov, fibrocistična bolezen dojk	povečanje hepatičnih hemangiomov
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	angioedem, anafilaktične/ anafilaktoidne reakcije, urtikarija	
Presnovne in prehranske motnje			intoleranca za glukozo	poslabšanje porfirije, hipokalcemija (pri bolnicah z boleznijo, ki povzroča dovzetnost za hudo hipokalcemijo)
Psihiatrične motnje		demenca, depresija, spremenjeno razpoloženje, spremembe libida	razdražljivost	
Bolezni živčevja		migrena, glavobol, omotica, nervoznost	poslabšanje epilepsije	poslabšanje horeje
Očesne bolezni		neprenašanje kontaktnih leč		
Srčne bolezni			miokardni infarkt	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			poslabšanje astme	
Bolezni prebavil		navzea	pankreatitis, ishemični kolitis, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja	alopecija	hirsutizem, izpuščaj, pruritus, kloazma		multiformni eritem, nodozni eritem

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, krči v nogah			
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah, občutljivost dojk, povečanje dojk, izcedek iz dojk, levkoreja	spremembe ektropija in izločanja iz materničnega vratu	bolečine v medenici	
Preiskave	spremembe telesne mase (zvečanje ali zmanjšanje)			zvišanje krvnega tlaka

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji z bazedoksifenom

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		
Bolezni živčevja		somnolenca		
Očesne bolezni			tromboza mrežnične vene	zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, fotopsija, okvara vidnega polja, poslabšanje vida, suhe oči, edem veke, blefarospazem, bolečine v očeh in otekanje oči
Srčne bolezni				palpitacije
Žilne bolezni	vročinski obliv		globoka venska tromboza, površinski tromboflebitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija	
Bolezni prebavil		suha usta		
Bolezni kože in podkožja		urtikarija, izpuščaj, pruritus		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči (vključno s krči v nogah)			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem			

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Preiskave		zvečanje vrednosti trigliceridov v krvi, zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ni. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnico spremljati glede kakršnihkoli znakov ali simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Simptomi prevelikega odmerjanja zdravil, ki vsebujejo estrogen, pri odraslih in otrocih lahko vključujejo navzeo, bruhanje, občutljivost dojke, omotico, bolečino v trebuhu ter dremavost/utrujenost; pri ženskah se lahko pojavijo odtegnitvene krvavitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil; estrogeni v kombinaciji z drugimi učinkovinami; oznaka ATC: G03CC07.

Mehanizem delovanja

Kombinacija CE/BZA vsebuje CE in selektivni modulator estrogenskih receptorjev (SERM – selective oestrogen receptor modulator) BZA, kar je opredeljeno kot tkivno selektivni estrogenski kompleks (TSEC – tissue selective oestrogen complex). Učinkovine CE so predvsem sulfatni estri estrona, ekvilinski sulfati in 17 α / β -estradiol. Ti nadomeščajo nezmožnost tvorbe estrogena pri ženskah v menopavzi in lajšajo menopavzalne simptome. Ker estrogeni spodbujajo rast endometrija, dodajanje estrogena brez progestogena zveča tveganje za hiperplazijo in raka endometrija. Dodajanje bazedoksifena, ki deluje kot antagonist estrogenskih receptorjev v maternici, znatno zmanjša z estrogeni povezano tveganje hiperplazije endometrija pri nehisterektomiranih ženskah.

Klinična učinkovitost in varnost

Kombinacijo CE/BZA so ocenjevali pri 4868 ženskah v postmenopavzi, ki so sodelovale v 5 preskušanjih 3. faze. Med njimi je 1585 žensk prejelo 0,45 mg CE /20 mg BZA, 1241 žensk pa je prejelo placebo. Ocenili so dolgotrajno izpostavljenost CE/BZA, ki je trajala do 2 leti; 3322 žensk je bilo izpostavljenih kombinaciji CE/BZA najmanj 1 leto, 1999 žensk pa je bilo izpostavljenih 2 leti.

Lajšanje simptomov pomanjkanja estrogena in vzorci krvavitve

Lajšanje menopavzalnih simptomov so dosegli v prvih nekaj tednih zdravljenja. V 12-tedenski študiji je kombinacija 0,45 mg CE/20 mg BZA od 4. do 12. tedna pomembno zmanjšala število in resnost vročinskih oblivov v primerjavi s placebom.

V eni študiji so o amenoreji poročali pri 97 % žensk, ki so prejemale kombinacijo 0,45 mg CE/20 mg BZA, med 10. in 12. mesecem zdravljenja. V skupini s kombinacijo 0,45 mg CE/20 mg BZA je o neredni krvavitvi in/ali krvavkastem izcedku poročalo 7 % žensk v prvih 3 mesecih zdravljenja in 3 % žensk med 10. in 12. mesecem.

V drugi študiji so o amenoreji poročali pri 96 % žensk, ki so prejemale kombinacijo 0,45 mg CE/20 mg BZA, med 10. in 12. mesecem zdravljenja. V skupini s kombinacijo 0,45 mg CE/20 mg BZA je o neredni krvavitvi in/ali krvavkastem izcedku poročalo 8 % žensk v prvih 3 mesecih in 4 % žensk med 10. in 12. mesecem.

Gostota dojk

Po 1 letu zdravljenja so bile spremembe v gostoti dojk, ugotovljeni z mamografijo, podobne pri kombinaciji 0,45 mg CE/20 mg BZA in placebu.

Tveganje za raka dojke

V opazovalni študiji pri novih uporabnicah iz 5 velikih zbirk podatkov o zavarovalniških zahtevkih iz ZDA s povprečnim časom spremljanja 22 mesecev je incidenca raka dojke med uporabnicami CE/BZA na podlagi 55 primerov znašala 27,21/10 000 oseb-let (95 % IZ: 19,91; 34,51). Incidenca med uporabnicami kombiniranega hormonskega zdravljenja z estrogenom in progestinom je na podlagi 231 primerov znašala 36,33/10 000 oseb-let (95 % IZ: 30,42; 42,24). Dolgoročni učinek CE/BZA na tveganje za raka dojke ostaja neznan.

Tveganje za možgansko kap

V opazovalni študiji pri novih uporabnicah iz 5 velikih zbirk podatkov o zavarovalniških zahtevkih iz ZDA s povprečnim časom spremljanja 10–11 mesecev je incidenca možganske kapi med uporabnicami CE/BZA na podlagi 15 primerov znašala 14,04/10 000 oseb-let (95 % IZ: 1,03; 27,05). Incidenca med uporabnicami kombiniranega hormonskega zdravljenja z estrogenom in progestinom je na podlagi 41 primerov znašala 13,36/10 000 oseb-let (95 % IZ: 7,11; 19,61). Dolgoročni učinek CE/BZA na tveganje za možgansko kap ostaja neznan.

Učinki na mineralno gostoto kosti (MGK)

V 1-letni študiji so v 12. mesecu pri kombinaciji 0,45 mg CE/20 mg BZA pokazali pomembno razliko od izhodišča v MGK ledvene hrbtenice (+ 1,52 %) v primerjavi s placebom. Ta sprememba MGK je bila podobna spremembi, ki so jo ugotovili pri samostojnem bazedoksifenu v odmerku 20 mg (+ 1,35 %), in manjša od spremembe, ki so jo v isti študiji opazili pri kombinaciji 0,45 mg CE/1,5 mg medroksiprogesterona (+ 2,58 %).

Starejše bolnice

Od skupnega števila žensk v kliničnih preskušanjih 3. faze, ki so prejemale CE/BZA 20 mg, jih je bilo 2,4 % (n = 77) starih ≤ 65 let. Med ženskami, starimi > 65 let in mlajšimi, na splošno niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti, vendar večje občutljivosti nekaterih starejših žensk ni mogoče izključiti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij s kombinacijo CE/BZA za vse podskupine pediatrične populacije za "zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah v postmenopavzi" (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije kombinacije CE/BZA so izvedli pri zdravih ženskah v postmenopavzi, ki so bile naravno v postmenopavzi ali pa so imele bilateralno ooforektomijo.

Povprečni farmakokinetični parametri CE in bazedoksifena v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnih odmerkih 0,45 mg CE/20 mg BZA (izhodiščne vrednosti so bile prilagojene glede na skupni estron) so povzeti v preglednici spodaj.

Povprečje farmakokinetičnih parametrov $\pm$ SD v stanju dinamičnega ravnovesja (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 $\pm$ 34
skupni estron, prilagojen glede na izhodiščno vrednost	2,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,6	35 $\pm$ 12

Absorpcija

Po enkratnem odmerku CE/BZA je bila vrednost $t_{\max}$ za absorpcijo bazedoksifena približno 2 uri, za skupni estron, prilagojen glede na izhodiščno vrednost, pa 8,5 ur. Kadar so posamezne odmerke 0,625 mg CE/20 mg BZA dajali skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob, je bila vrednost $C_{\max}$ za bazedoksifen nespremenjena, vendar se je vrednost površine pod krivuljo (AUC – area under the curve) zvečala za približno 25 %. Hrana je imela majhen vpliv ali sploh ni imela vpliva na izpostavljenost CE.

Kombinacijo CE/BZA se lahko daje s hrano ali brez nje.

Po uporabi samega BZA so opazili linearno zvečanje koncentracij v plazmi po enkratnem odmerku od 0,5 mg do 120 mg in večkratnih dnevnih odmerkih od 1 mg do 80 mg. Absolutna biološka uporabnost BZA je približno 6 %.

CE so topni v vodi in se po sproščanju iz formulacije zdravila dobro absorbirajo iz prebavil. Sorazmernost odmerka estrogena so ocenili v dveh študijah CE. V razponu odmerkov od 0,3 mg do 0,625 mg CE so opazili od odmerka odvisno zvečanje vrednosti AUC in $C_{\max}$ pri skupnem (konjugiranem in nekonjugiranem) ekvilinu, skupnem estronu, prilagojenem glede na izhodiščno vrednost, in nekonjugiranem estronu, prilagojenem glede na izhodiščno vrednost.

Porazdelitev

Porazdelitve CE in bazedoksifena po uporabi kombinacije CE/BZA niso raziskovali.

Po intravenski uporabi 3-mg odmerka samega BZA je volumen porazdelitve 14,7 $\pm$ 3,9 l/kg. BZA se *in vitro* v veliki meri (98 %–99 %) veže na beljakovine v plazmi, vendar se ne veže na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG).

Porazdelitev eksogenih estrogenov je podobna porazdelitvi endogenih estrogenov. Estrogeni se obsežno porazdelijo po telesu, v večjih koncentracijah pa jih je na splošno mogoče najti v ciljnih organih za spolne hormone. V krvnem obtoku so estrogeni v veliki meri vezani na SHBG in albumin.

Biotransformacija

Presnove CE in BZA po uporabi kombinacije CE/BZA niso raziskovali.

Estrogeni v obtoku obstajajo v dinamičnem ravnovesju presnovnih oblik, ki se spreminjajo ena v drugo. 17 β -estradiol se reverzibilno pretvori v estron, oba pa se lahko pretvorita v estriol, ki je glavni presnovek v urinu. Pri ženskah v postmenopavzi velik delež estrogenov v obtoku obstaja v obliki sulfatnih konjugatov, zlasti estronsulfata, ki deluje kot skladišče za tvorbo aktivnejših estrogenov.

Presnovo bazedoksifena so ugotavljali pri ženskah v postmenopavzi po peroralni uporabi 20-miligramskega odmerka radioaktivno označenega BZA. BZA se pri ženskah obsežno presnavlja. Glavna presnovna pot je glukuronidacija. Znakov presnove prek sistema citokroma P450 je malo ali pa jih ni. Glavni presnovek v obtoku je bazedoksifen-5-glukuronid. Koncentracije tega glukuronida so približno 10-krat večje kot koncentracije nespremenjenega BZA v plazmi.

Izločanje

Po enkratnem odmerku CE/BZA je razpolovna doba izločanja skupnega estrona, prilagojenega glede na izhodiščno vrednost (ki predstavlja CE), približno 17 ur. Razpolovna doba izločanja BZA je približno 30 ur. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene do drugega tedna uporabe enkrat na dan.

Komponente CE, 17 β -estradiol, estron in estriol, se izločijo z urinom, skupaj z glukuronidom in sulfatnimi konjugati.

Očistek BZA po intravenski uporabi je $0,4 \pm 0,1$ l/h/kg. Glavna pot izločanja radioaktivno označenega BZA je blato, manj kot 1 % odmerka pa se izloči z urinom.

Posebne skupine bolnic

Starejše bolnice

Farmakokinetike kombinacije CE/BZA pri ženskah, starejših od 75 let, niso ocenjevali.

Farmakokinetiko enkratnega 20 mg odmerka BZA so ocenili v študiji pri 26 zdravih ženskah v postmenopavzi. V primerjavi z ženskami, starimi od 51 do 64 let ($n = 8$), so pri ženskah, starih od 65 do 74 let ($n = 8$), opazili povprečno 1,5-kratno zvečanje vrednosti AUC, pri ženskah, starih >75 let ($n = 8$), pa 2,6-kratno zvečanje vrednosti AUC. To zvečanje je najverjetneje mogoče pripisati starostnim spremembam v delovanju jeter.

Okvara ledvic

Farmakokinetike kombinacije CE/BZA pri bolnicah z okvaro ledvic niso raziskovali.

Pri preiskovankah z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek < 50 ml/min) so za monoterapijo z bazedoksifenom na voljo omejeni klinični podatki ($n = 5$). Tem preiskovankam so dali enkratni 20 mg odmerek BZA. Z urinom se izloči zanemarljiva (<1 %) količina BZA. Okvarjeno delovanje ledvic je imelo majhen vpliv na farmakokinetiko bazedoksifena ali pa ga sploh ni imelo.

Okvara jeter

Farmakokinetike kombinacije CE/BZA pri bolnicah z okvaro jeter niso raziskovali.

Farmakokinetiko enkratnega 20 mg odmerka bazedoksifena so primerjali pri ženskah z okvaro jeter (razred A [$n = 6$], B [$n = 6$] in C [$n = 6$] po Child-Pughovi lestvici) in preiskovankah z normalnim delovanjem jeter ($n = 18$). Pri ženskah z okvaro jeter je bila vrednost AUC povprečno 4,3-krat večja kot pri ženskah v kontrolni skupini. Varnosti in učinkovitosti pri ženskah z jetrno insuficienco niso dodatno ocenjevali. Pri tej populaciji je uporaba kombinacije CE/BZA kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Indeks telesne mase (ITM)

V farmakokinetični študiji (n = 24) se je izkazalo, da ima ITM majhen vpliv na sistemsko izpostavljenost CE in BZA.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenosti, mutagenosti in okvar plodnosti s kombinacijo CE/BZA niso izvedli. Podatki v nadaljevanju temeljijo na ugotovitvah študij z bazedoksifenom.

V 6-mesečnih študijah kancerogenosti na transgenskih miših so opazili zvečano incidenco benignih granulocelularnih tumorjev na jajčnikih samic, ki so prejemale 150 ali 500 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost (AUC) bazedoksifenu pri teh skupinah je bila 35- oz. 69-krat večja kot pri ženskah v postmenopavzi, ki so 14 dni prejemale odmerek 20 mg/dan.

V 2-letni študiji kancerogenosti na podganah so pri samicah, ki so s hrano prejemale koncentracije 0,03 % in 0,1 %, opazili zvečanje incidence benignih granulocelularnih tumorjev na jajčnikih. Sistemska izpostavljenost (AUC) bazedoksifenu pri teh skupinah je bila 2,6- oz. 6,6-krat večja kot pri ženskah v postmenopavzi, ki so 14 dni prejemale odmerek 20 mg/dan.

Opaženi benigni granulocelularni tumorji na jajčnikih pri samicah miši in podgan, ki so prejemale bazedoksifen, so učinek skupine zdravil SERM, ki je povezan z njihovo farmakologijo pri samicah glodavcev, če jih prejemajo v rodni dobi, ko so njihovi jajčniki funkcionalni in se odzivajo na hormonsko stimulacijo.

Bazedoksifen je pri 0,05- do 4-kratnemu razmerju izpostavljenosti in približno 0,6- do 22-kratnemu razmerju odmerkov glede na površino (mg/m²) v primerjavi s kliničnim odmerkom 20 mg pri samcih podgan izzval za podgane značilne nefropatije (kortikomedularno nefrokalcinozo in okrepljeno spontano kronično progresivno nefropatijo) ter s tem povezane adenome in karcinome. Te ugotovitve so specifične za podgane in domnevno niso pomembne za ljudi. V 18-mesečni študiji učinka na kosti pri ostarelih opicah cynomolgus z ovariektomijo so pri 0,05- do 16,3-kratnemu razmerju izpostavljenosti in približno 0,2- do 24-kratnemu razmerju odmerkov glede na površino (mg/m²) v primerjavi s kliničnim odmerkom 20 mg opazili pojav karcinomov ledvičnih celic. Za te tumorje je znano, da se pojavljajo pri ostarelih živalskih primatih, in pri ostarelih opicah veljajo za spontane, torej te ugotovitve niso pomembne za ljudi.

BZA ni bil genotoksičen ali mutagen v nizu testov, vključno z bakterijskim testom reverzne mutacije *in vitro*, testu naprednih mutacij v celicah sesalcev na lokusu timidin-kinaze (TK+/-) pri celicah mišjega limfoma L5178Y *in vitro*, testu kromosomskih aberacij pri celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary) *in vitro* in testu mikronukleusa pri miših *in vivo*.

Študije vpliva na razmnoževanje in okvare plodnosti s kombinacijo CE/BZA niso bile izvedene. Podatki v nadaljevanju temeljijo na ugotovitvah študij z BZA.

V študijah BZA na kuncih so se pri odmerkih $\geq 0,5$ mg/kg/dan (izpostavljenost, 1,5-krat večja od tiste pri človeku), ki so bili toksični za mater, pojavljali splavi, pri plodovih pa zvečana incidenca anomalij srca (defekt prekatnega pretina) in skeleta (zapoznelo zakostenevanje skeleta, deformirane ali napačno razvrščene kosti, predvsem hrbtenice in lobanje). Dajanje BZA podganam v odmerkih ≥ 1 mg/kg/dan ($\geq 0,4$ -kratni odmerek kot pri človeku glede na telesno površino), ki so bili toksični za mater, je povzročilo zmanjšanje števila živih plodov in/ali zmanjšanje telesne mase plodov. Razvojnih anomalij plodov niso opazili.

Samicam podgan so dajali dnevne odmerke od 0,3 do 30 mg/kg (0,15- do 14,6-kratni odmerek pri človeku glede na telesno površino, mg/m² [odmerek 20 mg/kg pri človeku je 12,3 mg/m²]) pred parjenjem s samci, ki niso prejemali zdravila, in v času parjenja. V vseh skupinah samic, ki so prejemale bazedoksifen, so opazili neželene učinke na estrusne cikle in plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete s konjugiranimi estrogeni

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
celuloza v prahu
hipromeloza 2208 (100 000 mPa•s) (E464)
magnezijev stearat
kalcijev fosfat

Obloga notranjega polnila

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

Aktivna obloga iz bazedoksifena

saharoza
hipromeloza 2910 (3 mPa•s) (E464)
saharoza monopalmitat
askorbinska kislina

Barvna obloga

hipromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (400)
rdeči železov oksid (E172)

Prozorna obloga

hidroksietilceluloza
povidon (E1201)
polidekstroza (E1200) (vsebuje glukozo in sorbitol)
tekoči maltitol
poloksamer 188

Črnilo

črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
hipromeloza 2910 (6 mPa•s)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Uporabite v 60 dneh po odprtju zaščitnega ovoja s pretisnim omotom.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/Aclar/PVC pretisni omoti, ki vsebujejo 28 tablet s prirejenim sproščanjem. Posamezen pretisni omot je zaprt v aluminijast ovoj, ki vsebuje sredstvo za vezavo kisika.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/960/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. december 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 11. november 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem
konjugirani estrogeni/bazedoksifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 0,45 mg konjugiranih estrogenov in bazedoksifenacetat v količini, ki ustreza 20 mg bazedoksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo, saharozo, polidekstrozo in tekoči maltitol. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet s prirejenim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Tableto pogoltnite celo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do
Uporabite v 60 dneh po odprtju zaščitnega ovoja s pretisnim omotom.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/960/001 28 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

DUAVIVE 0.45/20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**ZAŠČITNI OVOJ S PRETISNIM OMOTOM****1. IME ZDRAVILA**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem
konjugirani estrogeni/bazedoksifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 0,45 mg konjugiranih estrogenov in bazedoksifenacetat v količini, ki ustreza 20 mg bazedoksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo, saharozo, polidekstrozo in tekoči maltitol. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet s prirejenim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Tableto pogoltnite celo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

Uporabite v 60 dneh po odprtju zaščitnega ovoja s pretisnim omotom.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/960/001 28 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU IN
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem
konjugirani estrogeni/bazedoksifen

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem konjugirani estrogeni/bazedoksifen

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo DUAVIVE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DUAVIVE
3. Kako jemati zdravilo DUAVIVE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DUAVIVE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo DUAVIVE in za kaj ga uporabljamo

DUAVIVE je zdravilo, ki vsebuje dve učinkovini, imenovani konjugirani estrogeni in bazedoksifen. Konjugirani estrogeni spadajo v skupino zdravil, imenovanih hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ). Bazedoksifen spada v skupino nehormonskih zdravil, imenovano selektivni modulatorji estrogenskega receptorja (SERM).

Zdravilo DUAVIVE se uporablja pri ženskah po menopavzi, ki imajo še vedno maternico in v zadnjih 12 mesecih niso imele naravnega mesečnega perila.

Zdravilo DUAVIVE se uporablja za:

Lajšanje simptomov, ki se pojavijo po menopavzi

Med menopavzo se količina estrogena, ki ga proizvaja telo, zmanjša. To lahko povzroči simptome, kot je občutek vročine v obrazu, vratu in prsih ("vročinski oblivi"). Zdravilo DUAVIVE lajša te simptome po menopavzi. To zdravilo vam bodo predpisali samo, če vas simptomi resno ovirajo pri vsakdanjem življenju in če vaš zdravnik ugotovi, da druge oblike hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) za vas niso primerne.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DUAVIVE

Zdravstvena anamneza (pretekle bolezni in zdravstveno stanje) in redni pregledi

Uporaba zdravila DUAVIVE vključuje tveganja, ki jih je treba upoštevati pri odločitvi, ali boste začeli jemati to zdravilo in ali boste jemanje nadaljevali.

Izkušenj z zdravljenjem žensk z zgodnjo menopavzo (zaradi odpovedi jajčnikov ali kirurškega posega) z zdravilom DUAVIVE ni.

Preden začnete uporabljati to zdravilo, vas bo zdravnik vprašal o vaši osebni in družinski anamnezi (pretekle bolezni in zdravstvena stanja vas in vaših družinskih članov). Morda se bo odločil opraviti telesni pregled, ki lahko vključuje pregled dojk in/ali notranji pregled, če je potreben, ali če imate kakršnekoli posebne skrbi. Povejte zdravniku, če imate kakršnekoli zdravstvene težave ali bolezni.

Ko začnete uporabljati to zdravilo, morate obiskovati zdravnika zaradi rednih pregledov (vsaj enkrat na leto). Pri teh pregledih se z zdravnikom posvetujte o koristih in tveganjih nadaljevanja jemanja zdravila DUAVIVE. Svetujemo vam, da:

- opravite redni preventivni pregled dojk in bris materničnega vratu, kot to priporoča vaš zdravnik;
- si redno pregledujete dojke in ste pozorni na vse spremembe, kot so nastanek jamic na koži, spremembe na bradavicah ali kakršnekoli zatrdline, ki jih lahko vidite ali otipate.

Ne jemljite zdravila DUAVIVE

- če ste alergični na konjugirane estrogene, bazedoksifen ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate, ste kdaj imeli ali sumite, da imate raka dojke;
- če imate, ste kdaj imeli ali sumite, da imate raka, ki je občutljiv na estrogene, kot je rak maternične sluznice (endometrija);
- če ste nedavno imeli kakršnokoli nepojasnjeno krvavitev iz nožnice;
- če imate nezdravljeno pretirano zadebeljeno maternično sluznico (hiperplazijo endometrija);
- če imate ali ste kdaj imeli krvni strdek v veni (trombozo), na primer v nogah (globoka venska tromboza), pljučih (pljučna embolija) ali očeh (tromboza mrežnične vene);
- če imate bolezen strjevanja krvi (kot so pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina);
- če imate ali ste nedavno imeli bolezen, ki je posledica krvnih strdkov v arterijah, npr. srčno kap, možgansko kap ali bolečino za prsnico (*angina pectoris*);
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen jeter, rezultati testov delovanja jeter pa se še niso vrnili na normalne vrednosti;
- če ste noseči ali bi lahko zanosili, ali če dojite;
- če imate redko bolezen krvi, imenovano porfirija, ki se prenaša v družini (je dedna).

Če niste prepričani, ali karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, se **posvetujte z zdravnikom**, preden začnete jemati to zdravilo.

Če se katerakoli izmed zgoraj navedenih bolezni prvič pojavi med tem, ko jemljete to zdravilo, ga nemudoma prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, če ste kadarkoli imeli ali imate katerokoli izmed naštetih bolezni, saj se te med zdravljenjem z zdravilom DUAVIVE lahko ponovijo ali poslabšajo. Če to za vas drži, morate zdravnika obiskovati pogosteje:

- miomi (tumorji mišičnega tkiva) v maternici;
- razraščanje maternične sluznice zunaj maternice (endometrioza) ali če je pri vas kdaj prišlo do pretirane rasti maternične sluznice (hiperplazija endometrija);
- zvečano tveganje za razvoj krvnih strdkov (glejte "Krvni strdki v veni (tromboza)");
- zvečano tveganje za razvoj od estrogenov občutljivega raka (npr. mati, sestra ali babica, ki je imela raka dojke);
- visok krvni tlak;
- bolezen jeter, kot je benigni tumor na jetrih;
- sladkorna bolezen;
- žolčni kamni;
- migrena ali hudi glavoboli;
- redka bolezen imunskega sistema, ki prizadene številne organe v telesu (sistemski eritematozni lupus, SLE);

- epileptični napadi;
- astma;
- bolezen, ki prizadene bobnič in sluh (otoskleroza);
- zvišane ravni maščob (trigliceridov) v krvi;
- zastajanje tekočine v telesu zaradi težav s srcem ali ledvicami.

Prenehajte jemati zdravilo DUAVIVE in takoj obiščite zdravnika

Če opazite karkoli izmed spodaj navedenega:

- katerokoli bolezen, omenjeno v poglavju "Ne jemljite zdravila DUAVIVE";
- porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica). To sta lahko znaka bolezni jeter;
- močno zvišanje krvnega tlaka (simptomi so lahko glavobol, utrujenost, omotica);
- glavobole, podobne migreni, ki se pojavijo prvič;
- če zanosite;
- če opazite znake krvnega strdka, kot so boleče otekanje in rdečica nog, nenadna bolečina v prsnem košu ali težko dihanje. Za dodatne informacije glejte "Krvni strdki v veni (tromboza)".

Zdravilo DUAVIVE in rak

Pretirana zadebelitev maternične sluznice (hiperplazija endometrija) in rak maternične sluznice (rak endometrija)

To zdravilo vsebuje konjugirane estrogene in bazedoksifen, uporablja pa se za zdravljenje žensk, ki imajo maternico.

Ko jemljete zdravilo DUAVIVE, ne smete jemati dodatnih estrogenov, saj lahko to zveča tveganje za hiperplazijo endometrija.

Če se vam pojavijo nepričakovane krvavitve iz nožnice, **morate čimprej obvestiti zdravnika.**

Rak dojke

Zbrani dokazi kažejo na zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), ki vsebuje samo estrogen. Dodatno tveganje je odvisno od tega, kako dolgo uporabljate HNZ. Dodatno tveganje postane očitno po 3 letih uporabe. Po prenehanju uporabe HNZ se dodatno tveganje sčasoma zmanjša, vendar je tveganje lahko prisotno še 10 let ali več, če ste HNZ uporabljali več kot 5 let.

Učinek zdravila DUAVIVE na tveganje za raka dojke je lahko v enakem razponu kot pri kombiniranem HNZ z estrogenom in progestinom.

Redno si pregledujte dojke. Čimprej obiščite zdravnika, če opazite kakršnekoli spremembe, kot so:

- pojav vdolbinic na koži;
- spremembe na bradavicah;
- kakršnekoli zatrdline, ki jih lahko vidite ali začutite.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je redek – bistveno redkejši od raka dojke. Uporaba samo estrogenskega HNZ je bila povezana z rahlo zvečanim tveganjem za raka jajčnikov.

Tveganje za raka jajčnikov se spreminja s starostjo. Na primer pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v obdobju 5 let pri približno 2 ženskah izmed 2000 odkrili raka jajčnikov. Pri ženskah, ki uporabljajo HNZ 5 let, bodo raka jajčnikov odkrili pri približno 3 izmed 2000 uporabnic (tj. približno 1 primer več). Če imate kakršnekoli skrbi, se posvetujte z zdravnikom.

Učinek zdravila DUAVIVE na tveganje za raka jajčnikov ni znan.

Zdravilo DUAVIVE in srce ali krvni obtok

Krvni strdki v veni (tromboza)

Zdravilo DUAVIVE lahko zveča tveganje za krvne strdke.

Samostojno zdravljenje samo z estrogenom ali z bazedoksifenom zveča tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah (imenovanih tudi globoka venska tromboza ali GVT), zlasti v prvem letu jemanja zdravila.

Krvni strdki so lahko resni, ob prehodu v pljuča pa lahko povzročijo bolečine v prsnem košu, zasoplost, kolaps ali celo smrt.

Ker je verjetnost, da bo nastal krvni strdek v venah, z naraščanjem starosti večja, in če karkoli izmed navedenega velja za vas, nemudoma obvestite zdravnika:

- če niste zmožni daljše hoje zaradi večjega kirurškega posega, poškodbe ali bolezni (glejte tudi poglavje 3 "Če vam bodo opravili kirurški poseg");
- če ste izrazito pretežki ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$);
- če imate kakršnokoli težavo s strjevanjem krvi, ki zahteva dolgotrajno zdravljenje z zdravilom za preprečevanje krvnih strdkov;
- če je kdorkoli v ožji družini imel krvni strdek v nogi, pljučih ali drugem organu;
- če imate sistemski eritematozni lupus (SLE);
- če imate raka.

Če karkoli od navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Bolezen srca (srčna kap)

Ni dokazov, da bo HNZ preprečilo srčno kap. Randomizirani nadzorovani podatki niso pokazali zvečanega tveganja bolezni koronarnih arterij pri ženskah z odstranjeno maternico, ki se zdravijo samo z estrogeni.

Možganska kap

Tveganje za možgansko kap je približno 1,5-krat večje pri uporabnicah HNZ kot pa pri ženskah, ki ne uporabljajo HNZ. Število dodatnih primerov možganske kapi zaradi uporabe HNZ se veča s starostjo.

Pri ženskah v 50-ih, ki ne uporabljajo HNZ, je pričakovati, da bo v povprečju 8 žensk od 1000 doživelo možgansko kap v obdobju 5 let. Pri ženskah v 50-ih, ki uporabljajo HNZ, je pričakovati, da bo v obdobju 5 let možgansko kap doživelo 11 žensk izmed 1000 uporabnic (tj. do 3 primeri več).

Učinek zdravila DUAVIVE na tveganje za možgansko kap je lahko v enakem razponu kot pri kombiniranem HNZ z estrogenom in progestinom.

Drugi dejavniki, ki lahko zvečajo tveganje za možgansko kap, vključujejo:

- staranje;
- visok krvni tlak;
- kajenje;
- pretirano pitje alkohola;
- neredno bitje srca.

Če imate načrtovan kirurški poseg

Če imate načrtovan kirurški poseg, povejte kirurgu, da jemljete zdravilo DUAVIVE. Za zmanjšanje tveganja za nastanek krvnega strdka boste morda morali prenehati z jemanjem zdravila DUAVIVE približno 4 do 6 tednov pred operacijo (glejte "Krvni strdki v veni"). Vprašajte zdravnika, kdaj lahko ponovno začnete jemati to zdravilo.

V primeru dvomov se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Druge bolezni

Če imate katerokoli izmed spodaj navedenih bolezni, vas mora zdravnik spremljati:

- težave z ledvicami;
- obstoječe zvišanje ravni maščob (trigliceridov) v krvi;
- težave z jetri;
- astma;
- epileptični napadi;
- migrena;
- sistemski eritematozni lupus (SLE – redka bolezen imunskega sistema, ki prizadene številne organe v telesu);
- zastajanje tekočine v telesu.

Zdravljenje z estrogenom ne preprečuje izgube spomina. Obstajajo nekateri dokazi, ki kažejo na zvečano tveganje za izgubo spomina pri ženskah, ki z zdravljenjem z estrogenom začnejo po 65. letu starosti. Za nasvet se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo DUAVIVE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila DUAVIVE. To lahko privede do neobičajne krvavitve. To velja za naslednja zdravila:

- zdravila za zdravljenje epilepsije (kot so fenobarbital, fenitoin in karbamazepin);
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (kot sta rifampicin, rifabutin);
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (kot so nevirapin, efavirenz, ritonavir in nelfinavir);
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Zdravilo DUAVIVE lahko vpliva tudi na način delovanja nekaterih drugih zdravil:

- zdravilo za epilepsijo (lamotrigin), saj to lahko poveča pogostnost epileptičnih napadov.

Nosečnost in dojenje

To zdravilo je namenjeno uporabi samo pri ženskah po menopavzi. Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči. Ne jemljite tega zdravila, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo DUAVIVE ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Če po jemanju tega zdravila občutite dremavost, se morate izogibati vožnji ali upravljanju strojev.

Poročali so, da bazedoksifenska komponenta tega zdravila povzroča težave z vidom, npr. zamegljen vid. Če se to zgodi, se morate izogibati vožnji ali upravljanju strojev, dokler vam zdravnik ne pove, da je to varno.

Zdravilo DUAVIVE vsebuje laktozo, saharozo, tekoči maltitol, glukozo in sorbitol

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje 0,0088 mg sorbitola na tableto.

3. Kako jemati zdravilo DUAVIVE

Zdravnik vam bo poskusil predpisati najmanjši odmerek za zdravljenje vašega simptoma, ki naj bi bilo čim krajše. Če menite, da je odmerek premočan ali prešibek, se posvetujte z zdravnikom.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat na dan.

Tableto pogoltnite celo, s kozarcem vode.

Tableto lahko vzamete kadarkoli v dnevu, s hrano ali brez nje, priporočamo pa, da jo vzamete vsak dan ob istem času, saj si boste tako lažje zapomnili, da jo morate vzeti.

To zdravilo morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da zdravljenje prekinete. Da bo zdravilo delovalo, ga morate jemati vsak dan, kot je predpisano.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila DUAVIVE, kot bi smeli

Pokličite zdravnika ali farmacevta.

Če vzamete preveč tablet, vam bo morda slabo ali boste bruhal. Morda boste imeli občutljive dojke, lahko se pojavijo omotica, bolečine v trebuhu, dremavost/utrujenost ali kratkotrajne krvavitve iz nožnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo DUAVIVE

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je skoraj čas za naslednjo tableto, izpusite pozabljeno tableto in vzemite samo naslednjo načrtovano tableto. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo DUAVIVE

Če se odločite, da boste prenehali jemati to zdravilo, preden se konča predpisano zdravljenje, se morate najprej posvetovati z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Prenehajte jemati zdravilo DUAVIVE in nemudoma obiščite zdravnika, če opazite kateregakoli izmed spodaj navedenih resnih neželenih učinkov:

Občasni: pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnic

- če se pojavijo glavoboli, podobni migreni, ali hudi glavoboli.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnic

- znaki krvnega strdka, kot so boleče otekanje ali rdečica nog, nenadna bolečina v prsnem košu ali težko dihanje;
- znaki krvnega strdka v očesu (mrežnični veni), kot je enostranska motnja vida, vključno z izgubo vida, bolečino v očeh in otekanjem oči, zlasti če se pojavijo nenadno;
- huda alergijska reakcija; simptomi lahko vključujejo nenadno piskajoče dihanje in bolečino ali stiskanje v prsnem košu, otekanje vek, obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težko dihanje in kolaps;
- otekanje oči, nosu, ustnic, ust, jezika ali grla, težko dihanje, huda omotica ali omedlevica, izpuščaj na koži (simptomi angioedema);
- simptomi vnetja trebušne slinavke, ki lahko vključujejo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, ki se lahko širijo proti hrbtu, spremljajo pa jih otekanje trebuha, zvišana telesna temperatura, občutek slabosti s siljenjem na bruhanje in bruhanje;
- nenaden pojav bolečine v trebuhu in izločanje svetlo rdeče krvi v blatu, z drisko ali brez nje, zaradi nenadne zamažitve arterije, ki dovaja kri v črevesje (ishemični kolitis);
- srčna kap – simptomi navadno vključujejo bolečino, kot je bolečina v prsnem košu, ki se širi proti čeljusti in nadlahti. Ob bolečini se boste morda potili, boste brez sape, utrujeni, vam bo slabo ali boste čutili omedlevico.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnic

- močno zvišanje krvnega tlaka (simptomi so lahko glavobol, utrujenost, omotica);
- multiformni eritem: simptomi lahko vključujejo izpuščaj na koži z rožnato-rdečimi madeži, zlasti na dlaneh ali podplatih, kjer se lahko pojavijo tudi mehurji. Lahko se pojavijo tudi razjede v ustih, na očeh ali na spolovilih ali pa imate zvišano telesno temperaturo.

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- drugi neželeni učinki, ki vplivajo na oči in/ali vid (videnje isker ali bliskov svetlobe, zoženje vidnega polja in otekanje očesa ali očesne veke).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic

- bolečina v trebuhu.

Pogosti: pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnic

- mišični krči (vključno s krči v nogah);
- zaprtje;
- driska;
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje;
- kandidoza (glivična okužba nožnice);
- zvišanje ravni trigliceridov (maščob v krvi).

Občasni: pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnic

- bolezen žolčnika (npr. žolčni kamni, vnetje žolčnika (holecistitis)).

Naslednje neželene učinke so opazili pri jemanju konjugiranih estrogenov in/ali bazedoksifena (učinkovin v tem zdravilu) kot samostojnih zdravil, lahko pa se pojavijo tudi pri tem zdravilu:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic

- vročinski oblivi;
- mišični krči;
- vidno otekanje obraza, dlani, nog, stopal ali gležnjev (periferni edem).

Pogosti: pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnic

- bolečine v dojkah, občutljivost dojk, otekle dojke;
- izcedek iz prsnih bradavic;
- bolečine v sklepih;
- alopecija (izpadanje las oziroma dlak);
- spremembe telesne mase (zvečanje ali zmanjšanje);
- zvišanje jetrnih encimov (ugotovljeno pri rutinskem testiranju jetrne funkcije);
- suha usta;
- dremavost;
- koprivnica (urtikarija);
- izpuščaj;
- srbenje.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnic

- vnetje nožnice;
- izcedek iz nožnice;
- erozija materničnega vratu, ugotovljena pri zdravniškem pregledu;
- krvni strdki v venah nog;
- krvni strdki v pljučih;
- krvni strdek v veni na zadnjem delu očesa (mrežnična vena), ki lahko povzroči izgubo vida;
- občutek siljenja na bruhanje (slabost);
- glavobol;
- migrena;
- omotica;
- spremembe razpoloženja;
- nervoznost;
- depresija;
- izguba spomina (demenca);
- spremembe v zanimanju za spolnost (zvečan ali zmanjšan libido);
- obarvanje kože na obrazu ali drugih delih telesa;
- intenzivnejša rast las oz. dlak;
- težave pri nošenju kontaktnih leč.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnic

- bolečine v medenici;
- spremembe v tkivu dojk;
- bruhanje;
- občutek razdražljivosti;
- vpliv na način, na katerega telo nadzira ravni sladkorja v krvi (glukozo), vključno z zvišanimi ravni glukoze v krvi;
- poslabšanje astme;
- poslabšanje epilepsije (epileptični napadi);
- rast benignega meningioma, nerakastega tumorja na možganskih ali hrbtenjačnih ovojnicah.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnic

- boleče rdeče bule na koži;
- poslabšanje horeje (obstoječe nevrološke bolezni, za katero so značilni nenadzorovani spastični gibi telesa);
- povečanje jetrnih hemangiomov, benignega (nerakastega) tumorja jeter;
- nizke ravni kalcija v krvi (hipokalcemija); pogosto ni opaznih simptomov, ki kažejo na pomanjkanje kalcija v krvi, vendar se pri hudi hipokalcemiji lahko počutite utrujeno, na splošno slabo, ste depresivni ali dehidrirate. Pomanjkanje kalcija lahko spremljajo

- bolečine v trebuhu in kosteh. Lahko nastanejo ledvični kamni in povzročijo hude bolečine v srednjem delu hrbta (ledvična kolika);
- poslabšanje porfirije, redke bolezni krvi, ki se prenaša v družini (je dedna).

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- palpitacije (razbijanje srca);
- suhe oči, bolečine v očesu, zmanjšanje ostrine vida, okvara vida, blefarospazem (neobičajno, nehoteno mežikanje ali spazem očesnih vek).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila DUAVIVE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Uporabite v 60 dneh po odprtju zaščitnega ovoja s pretisnim omotom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo DUAVIVE

Učinkovine so konjugirani estrogeni in bazedoksifen. Ena tableta vsebuje 0,45 mg konjugiranih estrogenov in bazedoksifenacetat v količini, ki ustreza 20 mg bazedoksifena.

Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, saharoza, saharoza monopalmitat, polidekstroza (E1200, vsebuje glukozo in sorbitol) in tekoči maltitol (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, celuloza v prahu, hidroksipropilceluloza, hidroksietilceluloza, magnezijev stearat, askorbinska kislina, hipromeloza (E464), povidon (E1201), poloksamer 188, kalcijev fosfat, titanov dioksid (E171), makrogol (400), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172) in propilenglikol (E1520).

Izgled zdravila DUAVIVE in vsebina pakiranja

Tableta s prirejenim sproščanjem zdravila DUAVIVE 0,45 mg/20 mg je rožnata, ovalna tableta z napisom "0.45/20" na eni strani.

Tablete s prirejenim sproščanjem so na voljo v PVC/Aclar/PVC pretisnih omotih, ki vsebujejo 28 tablet. Posamezen pretisni omot je zaprt v aluminijast ovoj, ki vsebuje sredstvo za vezavo kisika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.