

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DUAVIVE[®], 0,45 mg/20 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem

INN: estrogeni, konjugovani/bazedoksifen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 0,45 mg estrogena, konjugovanih i 20 mg bazedoksifena (u obliku bazedoksifen-acetata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 96,9 mg saharoze (uključujući 0,7 mg saharoze u obliku saharozamonopalmitata), 62,9 mg laktoze (u obliku laktoze, monohidrat), 0,2 mg maltitola, tečnog, 0,0176 mg glukoze i 0,0088 mg sorbitola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Ovalna bikonveksna tableta sa modifikovanim oslobađanjem ružičaste boje, dužine 12 mm, sa odštampanom oznakom crne boje „0.45/20“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek DUAVIVE je indikovao za:

Simptomatsku terapiju nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi sa uterusom (kod kojih je proteklo najmanje 12 meseci od poslednje menstruacije) kada primena terapije koja sadrži progestin nije odgovarajuća.

Iskustvo u lečenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Za početak i nastavak terapije simptoma postmenopauze treba primenjivati najnižu efektivnu dozu tokom najkraćeg vremenskog perioda (videti odeljak 4.4).

Preporučena doza leka DUAVIVE je jedna tableta koja sadrži 0,45 mg estrogena, konjugovanih i 20 mg bazedoksifena, jednom dnevno i uzima se oralno.

Ako pacijentkinja zaboravi da uzme tabletu, treba da je uzme čim se seti. Lečenje potom treba nastaviti po

prethodno utvrđenom rasporedu. Ako je pacijentkinja zaboravila da uzme više od jedne tablete, treba da uzme samo poslednju dozu. Ne sme se uzimati dvostruko veća doza od uobičajene da bi se nadoknadile propuštene tablete.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Primena leka DUAVIVE nije ispitivana kod žena starijih od 75 godina. Na osnovu dostupnih podataka, nije potrebno prilagođavati dozu na osnovu starosti (videti odeljak 5.2). Iskustvo u lečenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika estrogena, konjugovanih i bazedoksifena nije ispitivana kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega. Iz tog razloga se primena u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost estrogena, konjugovanih i bazedoksifena nije ispitivana kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre. Primena u ovoj populaciji je kontraindikovana (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Lek DUAVIVE nije namenjen za primenu u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek DUAVIVE može da se uzima u bilo koje doba dana, bez obzira na obroke (videti odeljak 5.2). Tablete treba progutati cele.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Dijagnostikovani ili suspektan karcinom dojke, kao i karcinom dojke u anamnezi.
- Dijagnostikovani ili suspektni estrogen-zavisni maligni tumori (npr. karcinom endometrijuma), kao i estrogen-zavisni maligni tumori u anamnezi.
- Nedijagnostikovano genitalno krvarenje.
- Nelečena hiperplazija endometrijuma.
- Aktivna venska tromboembolija ili venska tromboembolija u anamnezi (npr. tromboza dubokih vena, plućna embolija i tromboza retinalne vene).
- Dijagnostikovani trombofilijski poremećaji (npr. deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina, videti odeljak 4.4).
- Aktivna arterijska tromboembolijska bolest ili arterijska tromboembolijska bolest u anamnezi (npr. infarkt miokarda, moždani udar).
- Akutno oboljenje jetre ili oboljenje jetre u anamnezi, sve dok se parametri funkcije jetre ne vrate na normalu.
- Estrogeni, konjugovani/bazedoksifen ne smeju uzimati žene u reproduktivnom periodu ili žene koje doje (videti odeljke 4.6 i 5.3).
- Porfirija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu estrogena, konjugovanih/bazedoksifena u lečenju simptoma postmenopauze treba započeti samo ako simptomi nepovoljno utiču na kvalitet života. U svim slučajevima treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika (bar jednom godišnje), a lečenje treba nastaviti sve dok korist za pacijentkinju prevazilazi mogući rizik.

Žene koje su na terapiji estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom ne treba da uzimaju progestine, dodatne estrogene ili selektivne modulatore estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor modulator*, SERM).

Primena leka DUAVIVE (estrogeni, konjugovani/bazedoksifen) nije ispitivana za lečenje preuranjene menopauze.

Lekarski pregled/praćenje

Pre započinjanja ili ponovnog uvođenja terapije estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom mora se uzeti kompletna lična i porodična anamneza. Ovo treba uzeti u obzir prilikom sprovođenja fizikalnog pregleda (koji uključuje pregled karlice i dojki), kao i kontraindikacije i mere opreza pri primeni leka. Tokom lečenja preporučuju se periodični pregledi, a učestalost i prirodu pregleda treba prilagoditi stanju svake žene ponaosob. Ženama treba objasniti koje promene na dojkama treba da prijave lekaru ili medicinskoj sestri (videti podnaslov „Karcinom dojke“ u nastavku). Preglede, koji uključuju odgovarajuće radiološke preglede, npr. mamografiju, treba sprovesti u skladu sa trenutno prihvaćenom praksom i prilagoditi ih kliničkim potrebama svake pojedinačne osobe.

Stanja koja zahtevaju nadzor

Ako je bilo koje od sledećih stanja prisutno, ili se javljalo ranije i/ili se pogoršalo tokom trudnoće ili prethodne hormonske terapije, neophodno je pažljivo praćenje pacijentkinje. Treba uzeti u obzir da se ova stanja mogu ponovo javiti ili pogoršati tokom lečenja estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom, a posebno sledeća stanja:

- Lejomioni (fibroidi uterusa) ili endometrioza
- Faktori rizika za tromboembolijske poremećaje (videti u nastavku)
- Faktori rizika za estrogen-zavisne tumore, npr. karcinom dojke kod krvnih srodnika prvog kolena
- Hipertenzija
- Oboljenja jetre (npr. adenom jetre)
- Dijabetes melitus sa vaskularnim komplikacijama ili bez njih
- Holelitijaza
- Migrena ili (teška) glavobolja
- Sistemski eritemski lupus
- Hiperplazija endometrijuma u anamnezi (videti u nastavku)
- Epilepsija
- Astma
- Otokleroza

Razlozi zbog kojih treba odmah prekinuti terapiju

Terapiju treba prekinuti ako se ustanovi postojanje kontraindikacije (npr. venska tromboembolija, moždani udar i trudnoća), kao i u sledećim situacijama:

- Žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- Značajno povećanje krvnog pritiska
- Ponovna pojava glavobolje migrenoznog tipa

Hiperplazija i karcinom endometrijuma

Kod žena sa intaktnim uterusom, dugotrajna primena samo estrogena povećava rizik od hiperplazije i karcinoma endometrijuma. Prijavljeno povećanje rizika za nastanak karcinoma endometrijuma kod žena koje uzimaju samo estrogene veće je od 2 do 12 puta (u zavisnosti od dužine terapije i doze estrogena) u odnosu na žene koje ih ne uzimaju. Nakon prekida lečenja rizik može ostati povećan još najmanje 10 godina. Žene koje su na terapiji estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom ne treba da uzimaju dodatne estrogene jer to može povećati rizik od hiperplazije endometrijuma i karcinoma endometrijuma.

Bazedoksifen kao komponenta kombinacije sa estrogenima, konjugovanim smanjuje rizik od hiperplazije endometrijuma, koja bi mogla progredirati do karcinoma endometrijuma.

Tokom terapije mogu se javiti probojno ili tačkasto krvarenje. Ako se probojno ili tačkasto krvarenje javi nakon određenog perioda lečenja ili se nastavi nakon prekida terapije, potrebno je ispitati razlog, što može uključiti i biopsiju endometrijuma kako bi se isključio malignitet endometrijuma.

Karcinom dojke

Sveukupni dokazi ukazuju na povećan rizik od karcinoma dojke kod žena koje uzimaju terapiju samo estrogenima, koji zavisi od dužine trajanja terapije.

Ispitivanje sprovedeno od strane inicijative za zdravlje žena (engl. *Women's Health Initiative*, WHI) nije pokazalo povećanje rizika od karcinoma dojke kod žena podvrgnutih histerektomiji koje su na terapiji samo estrogenima.

U opservacionim studijama je uglavnom zabeležen mali porast rizika od karcinoma dojke i taj rizik je znatno niži nego kod žena koje koriste kombinaciju estrogen-progestagen (videti odeljak 4.8). Povećanje rizika postaje vidljivo nakon nekoliko godina primene, ali se vraća na početnu vrednost u roku od nekoliko (najviše pet) godina nakon prestanka terapije.

Uticaj estrogena, konjugovanih/bazedoksifena na rizik od karcinoma dojke nije poznat.

Karcinom ovarijuma

Karcinom ovarijuma mnogo je ređi od karcinoma dojke.

Epidemiološki dokazi velike meta-analize ukazuju da je kod žena koje uzimaju hormonsku supstitucionu terapiju na bazi samo estrogena rizik blago povećan, što postaje vidljivo nakon 5 godina primene i vremenom se smanjuje nakon prestanka terapije.

Neke druge studije, uključujući ispitivanje WHI, ukazuju na to da upotreba kombinovane hormonske supstitucione terapije može da bude povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (videti odeljak 4.8).

Uticaj estrogena, konjugovanih/bazedoksifena na rizik od karcinoma jajnika nije poznat.

Venska tromboembolija (VTE)

U kliničkim ispitivanjima primene estrogena, konjugovanih/bazedoksifena kod žena u postmenopauzi u trajanju do 2 godine zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (videti odeljak 4.8). Ako se ustanovi venska tromboembolija ili se na nju sumnja, primenu estrogena, konjugovanih/bazedoksifena treba odmah prekinuti.

Selektivni modulatori estrogenih receptora (uključujući bazedoksifen) i estrogeni individualno povećavaju rizik od venske tromboembolije (videti odeljak 4.8).

Hormonska terapija je povezana sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije. Pojava događaja povezanog sa venskom tromboembolijom verovatnija je u prvoj godini hormonske supstitucione terapije nego kasnije (videti odeljak 4.8).

Pacijentkinje sa dijagnostikovanom trombofilijom su pod povećanim rizikom od venske tromboembolije, a primena hormonske terapije može doprineti tom riziku. Primena estrogena, konjugovanih/bazedoksifena je kontraindikovana kod ovih pacijentkinja (videti odeljak 4.3).

Opšte poznati faktori rizika za razvoj venske tromboembolije uključuju terapiju estrogenima, starije životno doba, velike hirurške intervencije, produženu imobilizaciju, gojaznost (indeks telesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$), trudnoću/postporođajni period, sistemski eritemski lupus (SEL) i karcinom. Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi proširenih vena u razvoju venske tromboembolije. Kao i kod svih pacijenata u postoperativnom periodu, treba razmotriti primenu profilaktičkih mera u cilju prevencije venske tromboembolije nakon operacije. U slučaju produžene imobilizacije nakon elektivnog hirurškog zahvata, preporučuje se privremeni prekid primene estrogena, konjugovanih/bazedoksifena 4 do 6 nedelja pre planiranog hirurškog zahvata. Lečenje ne treba ponovo započinjati sve dok pacijentkinja ne bude potpuno pokretna. Pored toga, žene koje su na terapiji estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom treba savetovati da se tokom putovanja koja zahtevaju dugo sedenje periodično kreću.

Kod žena koje u ličnoj anamnezi nemaju vensku tromboemboliju, ali imaju srodnika prvog kolena sa istorijom tromboze u mlađem uzrastu, mogu se sprovesti ispitivanja ali uzimajući u obzir i njihova ograničenja (ispitivanjem se može utvrditi samo određeni broj trombofilijских poremećaja). Ako je identifikovan trombofilijски poremećaj sa trombozom kod članova porodice ili se poremećaj smatra teškim (npr. deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja), primena hormonske terapije je kontraindikovana.

Kod žena na hroničnoj antikoagulantnoj terapiji treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika primene hormonske terapije.

U slučaju pojave ili sumnje na vensku tromboemboliju nakon započinjanja terapije, primena estrogena, konjugovanih/bazedoksifena mora se odmah prekinuti. Pacijentkinje treba uputiti da se odmah jave lekaru čim uoče bilo koji od mogućih simptoma tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadni bol u grudima, dispneja).

Koronarna arterijska bolest

Nema dokaza iz randomizovanih kontrolisanih ispitivanja da terapija samo estrogenima pruža zaštitu od infarkta miokarda, bilo da je pacijentkinja obolela od koronarne arterijske bolesti ili ne. Randomizovano kontrolisano ispitivanje nije pokazalo povećanje rizika od koronarne arterijske bolesti kod žena sa histerektomijom koje su bile na terapiji samo estrogenima.

Ishemijski moždani udar

Terapija samo estrogenima povezana je sa do 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne menja s godinama niti s vremenom proteklime od ulaska u menopauzu. Međutim, budući da osnovni rizik od moždanog udara u velikoj meri zavisi od starosnog doba, ukupni rizik od moždanog udara kod žena na hormonskoj terapiji se povećava s godinama (videti odeljak 4.8).

Uticao estrogena, konjugovanih/bazedoksifena na rizik od moždanog udara nije poznat.

U slučaju pojave ili sumnje na moždani udar, primena estrogena, konjugovanih/bazedoksifena mora se odmah prekinuti (videti odeljak 4.3).

Ostala stanja

- Estrogeni mogu da izazovu zadržavanje tečnosti, pa zato pacijentkinje sa srčanom ili bubrežnom disfunkcijom treba pažljivo pratiti tokom terapije estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom.
- Pacijentkinje sa terminalnom insuficijencijom bubrega treba pažljivo pratiti zbog očekivanog povećanja cirkulišućih komponenti estrogena iz kombinacije sa bazedoksifenom. Primena u ovoj populaciji se ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).
- Žene sa prethodno dijagnostikovanom hipertrigliceridemijom treba pažljivo pratiti tokom terapije estrogenima, jer su kod ovih pacijentkinja zabeleženi retki slučajevi izrazitog povećanja vrednosti triglicerida u plazmi koja su dovela do pankreatitisa. Primena estrogena, konjugovanih/bazedoksifena nije ispitivana kod žena sa početnim vrednostima triglicerida > 300 mg/dL (> 3,4 mmol/L). U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 2 godine, primena estrogena, konjugovanih/bazedoksifena dovela se u vezu sa povećanjem koncentracije triglicerida u serumu u odnosu na početne vrednosti za oko 16% nakon 12 meseci, odnosno za oko 20% nakon 24 meseca. Iz tog razloga treba razmotriti praćenje vrednosti triglicerida u serumu bar jednom godišnje.
- Primena estrogena, konjugovanih/bazedoksifena nije ispitivana kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2) ili holestatskom žuticom u anamnezi. Kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre metabolizam estrogena može biti usporen. Kod žena sa holestatskom žuticom u anamnezi kod prethodnog uzimanja estrogena ili tokom trudnoće, potreban je oprez, a u slučaju ponovne pojave terapiju estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom treba prekinuti.
- Kod pacijentkinja u postmenopauzi koje primaju estrogene rizik od bolesti žučne kese koja zahteva hirurško lečenje povećan je 2 do 4 puta (videti odeljak 4.8). Pacijentkinje koje su lečene estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova razvoja bolesti žučne kese.
- Estrogeni povećavaju koncentraciju tireoid-vezujućeg globulina (engl. *thyroid binding globulin*, TBG), što dovodi do povećanja ukupne koncentracije tireoidnih hormona u cirkulaciji, izraženo pomoću joda vezanog za proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI), koncentracije T4 (određenih metodom kolone ili radioimunološkim testom) ili koncentracije T3 (određenih radioimunološkim testom). Vezivanje T3 za smolu je smanjeno, odražavajući povišenu vrednost TBG. Koncentracije slobodnog T4 i T3 ostaju nepromenjene. Ostali vezujući proteini u serumu mogu biti povišeni, kao što je kortikoid vezujući globulin (engl. *corticoid binding globulin*, CBG) i globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG), što dovodi do povećanja cirkulišućih kortikosteroida odnosno polnih hormona. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromenjene. Vrednosti ostalih proteina u plazmi mogu biti povišene (angiotenzinogen/renin supstrat, alfa-1 antitripsin, ceruloplazmin).

Primena estrogena ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje izvesni dokazi o povećanom riziku od mogućeg razvoja demencije kod žena koje započnu primenu kontinuirane terapije samo estrogenima nakon 65. godine.

Uticaj estrogena, konjugovanih/bazedoksifena na rizik od demencije nije poznat.

Sadržaj pomoćnih supstanci

Ovaj lek sadrži laktozu (u obliku monohidrata), saharozu, glukozu (u polidekstrozi i maltitolu, tečnom) i sorbitol (u polidekstrozi).

Laktoza, saharoza i glukoza

Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze, intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze ne smeju koristiti ovaj lek.

Sorbitol

Ovaj lek sadrži sorbitol koji može imati uticaj na bioraspoloživost drugih lekova koji se istovremeno primenjuju. Treba uzeti u obzir aditivno dejstvo sorbitola iz ostalih istovremeno primenjenih lekova i hrane.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rezultati kliničke studije lek-lek interakcija sprovedene sa estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom, kao i studija interakcija sa estrogenima, konjugovanim ili bazedoksifenom primenjenih kao monoterapija, sažeto su prikazani u nastavku.

Estrogeni, konjugovani

In vitro i *in vivo* studije pokazale su da se estrogeni delimično metabolišu putem enzima citohroma P450, uključujući CYP3A4. Međutim, u kliničkoj studiji interakcije lekova, ponovljena primena 200 mg itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, i pojedinačne doze od 0,45 mg estrogena, konjugovanih i 20 mg bazedoksifena, imala je minimalni uticaj na farmakokinetiku estrogena, konjugovanih (izraženih kao estron i ekvilin) i bazedoksifena.

Metabolizam estrogena može biti ubrzan usled istovremene primene induktora enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova, kao što su antikonvulzivni lekovi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivni lekovi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, suprotno tome pokazuju indukujuća svojstva kad se koriste istovremeno sa steroidnim hormonima. Biljni preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) mogu da indukuju metabolizam estrogena. Klinički, ubrzani metabolizam estrogena može dovesti do smanjenog dejstva i promena u obrascu krvarenja iz uterusu.

Bazedoksifen

Metabolizam bazedoksifena može da se ubrza usled istovremene primene induktora enzima uridin-difosfat glukuronoziltransferaze (UGT), kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin i fenitoin, što potencijalno dovodi do smanjenja sistemskih koncentracija bazedoksifena. Smanjena izloženost bazedoksifenu može da bude povezana sa povećanim rizikom od hiperplazije endometrijuma (videti odeljak 4.4).

Bazedoksifen se neznatno metaboliše putem citohroma P450 (CYP) ili se ne metaboliše uopšte. Bazedoksifen nije induktor ni inhibitor glavnih izoenzima CYP, pa je verovatnoća pojave interakcija sa lekovima koji se metabolišu putem CYP neznatna.

Nisu zabeležene značajne farmakokinetičke interakcije između bazedoksifena i sledećih lekova: ibuprofena, atorvastatina, azitromicina i antacida koji sadrže aluminijum-hidroksid, odnosno magnezijum-hidroksid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Estrogeni, konjugovani/bazedoksifen primenjuju se isključivo kod žena u postmenopauzi, a primena kod žena u reproduktivnom periodu je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Nema podataka o primeni estrogena, konjugovanih/bazedoksifena kod trudnica. Ako dođe do trudnoće tokom terapije estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom, lečenje treba odmah prekinuti.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških studija koje se odnose na nenamernu izloženost fetusa estrogenima ne ukazuju na teratogena ili fetotoksična dejstva.

U studijama primene bazedoksifena kao monoterapije na kunićima pokazana je reproduktivna toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Primena estrogena, konjugovanih/bazedoksifena je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Nije poznato da li se bazedoksifen izlučuje u majčino mleko. Merljive količine estrogena utvrđene su u mleku majki koje su primale estrogene, konjugovane. Pokazalo se da primena estrogena kod dojilja smanjuje količinu i kvalitet mleka.

Plodnost

Nisu sprovedene studije na životinjama da bi se procenio efekat kombinacije estrogena, konjugovanih i bazedoksifena na reprodukciju.

U studijama na pacovima bazedoksifen je pokazao neželjena dejstva na plodnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Estrogeni, konjugovani/bazedoksifen imaju neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

U kliničkim ispitivanjima primene bazedoksifena kao monoterapije zabeležena je somnolencija kao neželjena reakcija, zbog čega je potrebno upoznati pacijentkinje sa mogućim uticajem na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Kod pacijentkinja koje su primale monoterapiju bazedoksifenom, u postmarketinškom periodu prijavljene su vizuelne smetnje kao što su poremećaj oštine vida ili zamućen vid. Ukoliko se pojave takvi simptomi, pacijentkinje treba da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama koje zahteva preciznu vizuelnu percepciju dok se simptomi ne povuku ili dok ne dobiju savet lekara da je to bezbedno.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena reakcija je bol u abdomenu, zabeležena kod više od 10% pacijentkinja u kliničkim ispitivanjima.

Ozbiljna venska tromboembolija može da se javi retko (kod najviše 1 na 1000 pacijentkinja koje uzimaju lek).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku prikazane su sve neželjene reakcije zabeležene kod pacijentkinja lečenih estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom (n=3168) u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Neželjene reakcije su kategorisane kao veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ili retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih reakcija			
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Infekcije i infestacije		Vulvovaginalna kandidijaza		
Vaskularni poremećaji				Venski tromboembolijski događaji (uključujući plućnu emboliju, trombozu retinalne vene, trombozu dubokih vena i tromboflebitis)
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Konstipacija; dijareja; mučnina		
Hepatobilijarni poremećaji			Holecistitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Spazam mišića		
Ispitivanja		Povećanje koncentracije triglicerida u krvi		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Rizik od karcinoma dojke

Rizik od karcinoma dojke povezan sa primenom samo estrogena opisan je u nekoliko studija. Ovaj rizik je znatno niži kod pacijentkinja koje su na terapiji samo estrogenima u odnosu na pacijentkinje koje primaju kombinovanu terapiju estrogen-progestagen. Stepenn rizika zavisi od dužine terapije (videti odeljak 4.4). U nastavku su prikazani rezultati najvećeg randomizovanog, placebo kontrolisanog ispitivanja (studija WHI) i najveće epidemiološke studije (Studija na milion žena, MWS).

Studija WHI u SAD (grupa koja je primala samo estrogen) – dodatni rizik od karcinoma dojke nakon 5 godina primene

Godine starosti (raspon)	Incidenca na 1000 žena u placebo grupi tokom 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 pacijentkinja koje su primale samo estrogen tokom 5 godina (95% CI)
Samo estrogen, konjugovani			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

* Studija WHI kod žena bez uterusu, koja nije pokazala povećanje rizika od raka dojke

Studija na milion žena (grupa koja je primala samo estradiol) – procenjeni dodatni rizik od karcinoma dojke nakon 5 godina primene

Godine starosti (raspon)	Dodatni slučajevi na 1000 pacijentkinja koje nikad nisu uzimale hormonsku supstitucionu terapiju tokom perioda od 5 godina*	Odnos rizika [#]	Dodatni slučajevi na 1000 pacijentkinja koje su primale samo estrogen tokom 5 godina (95% CI)
Samo estradiol			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

* Preuzeto iz osnovnih stopa učestalosti u razvijenim zemljama.

[#] Ukupni odnos rizika. Odnos rizika nije konstantan, već se povećava sa dužinom trajanja lečenja.

Rizik od karcinoma endometrijuma

Žene u postmenopauzi sa uterusom

Rizik od karcinoma endometrijuma iznosi oko 5 na svakih 1000 žena sa uterusom koje ne primaju hormonsku supstytucionu terapiju.

Kod žena sa uterusom ne preporučuje se primena samo estrogenske hormonske supstytucione terapije zato što povećava rizik od karcinoma endometrijuma (videti odeljak 4.4). U zavisnosti od dužine trajanja primene samog estrogena kao i od doze estrogena, povećanje rizika od karcinoma endometrijuma u epidemiološkim studijama kretalo se od 5 do 55 dodatnih dijagnostikovanih slučajeva na svakih 1000 žena starosti od 50 do 65 godina.

Ovaj lek sadrži bazedoksifen, koji smanjuje rizik od hiperplazije endometrijuma koja se može javiti prilikom terapije samo estrogenima (videti odeljak 4.4). Hiperplazija endometrijuma može dalje napredovati do karcinoma endometrijuma.

Karcinom jajnika

Primena hormonske supstytucione terapije koja sadrži samo estrogen povezuje se sa blago povećanim rizikom od dijagnoze karcinoma jajnika (videti odeljak 4.4).

Meta analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka karcinoma jajnika kod žena koje trenutno primaju hormonsku supstytucionu terapiju u poređenju sa ženama koje nikada nisu koristile hormonsku supstytucionu terapiju (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). Kod žena starosti od 50 do 54 godine koje primaju hormonsku supstytucionu terapiju 5 godina, rezultat je otprilike jedan dodatni slučaj na 2000 pacijentkinja. Kod žena starosti od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsku supstytucionu terapiju, kod otprilike dve od 2000 žena biće dijagnostikovano karcinom jajnika u periodu od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

U ispitivanju bazedoksifena u terapiji osteoporoze (prosečna starost = 66,5 godina), stopa razvoja venske tromboembolije na 1000 žena-godina tokom trogodišnjeg perioda studije bila je 2,86 u grupi koja je primala bazedoksifen (20 mg) i 1,76 u placebo grupi, a tokom petogodišnjeg perioda studije bila je 2,34 u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,56 u placebo grupi. Nakon 7 godina stopa razvoja venske tromboembolije na 1000 žena-godina bila je 2,06 u grupi koja je primala 20 mg bazedoksifena i 1,36 u placebo grupi.

Poznato je da estrogeni povećavaju rizik od venske tromboembolije (videti odeljak 4.4). Pojava takve reakcije verovatnija je u prvoj godini lečenja. U nastavku su prikazani sažeti podaci iz najvećeg randomizovanog ispitivanja:

Grupa koja je primala samo estrogen u WHI studiji – dodatni rizik od venske tromboembolije tokom 5 godina primene

Godine starosti (raspon)	Incidenca na 1000 žena u placebo grupi tokom 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 pacijentkinja koje su primale samo estrogen
Oralno primenjen samo estrogen*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

*studija kod žena bez uterusu

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Terapija samo estrogenima povezana je sa do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Ovaj relativni rizik ne zavisi od godina ili trajanja primene, ali kako početni rizik u velikoj meri zavisi

od godina, ukupni rizik od moždanog udara kod žena koje koriste terapiju estrogenima povećaće se s godinama (videti odeljak 4.4). Dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara tokom pet godina primene procenjen je u najvećem randomizovanom ispitivanju kod žena bez uterusa (WHI) starosti od 50 do 59 godina.

Kombinovane studije WHI – dodatni rizik od ishemijskog udara* tokom 5 godina primene

Godine starosti (raspon)	Incidenca na 1000 žena u placebo grupi tokom 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 pacijentkinja koje su primale hormonsku supstytucionu terapiju tokom 5 godina
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

**nije bilo razlike između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara*

Neželjene reakcije prijavljene pri monoterapiji estrogenima, konjugovanim i/ili bazedoksifenom

Neželjene reakcije kategorisane su kao veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$) ili nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije zabeležene kod monoterapije estrogenima, konjugovanim

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih reakcija			
	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Infekcije i infestacije		Vaginitis		
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Potenciranje rasta benignog meningioma; fibrocistična bolest dojki	Uvećanje hemangioma jetre
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost	Angioedem; anafilaktičke/ anafilaktoidne reakcije; urtikarija	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Intolerancija na glukozu;	Pogoršanje porfirije; hipokalcemija (kod pacijentkinja sa bolestima koje mogu predisponirati tešku hipokalcemiju)
Psihijatrijski poremećaji		Demencija; depresija; promene raspoloženja; promene libida	Razdražljivost	

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih reakcija			
	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Poremećaji nervnog sistema		Migrena; glavobolja; vrtoglavica; nervoza	Pogoršanje epilepsije	Pogoršanje horeje
Poremećaji oka		Intolerancija na kontaktna sočiva		
Kardiološki poremećaji			Infarkt miokarda	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Pogoršanje astme	
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina	Pankreatitis; ishemijski kolitis; povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Hirzutizam; osip; pruritus; hloazma		Multiformni eritem; nodozni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija; grčevi u nogama			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bolovi u dojkama, osetljivost, uvećanje dojki, iscedak; leukoreja	Promene u cervikalnoj ektropiji i sekreciji	Bol u karlici	
Ispitivanja	Promene telesne mase (povećanje ili smanjenje)			Povećanja krvnog pritiska

Neželjene reakcije zabeležene kod monoterapije bazedoksifenom

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih reakcija			
	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost		
Poremećaji nervnog sistema		Somnolencija		
Poremećaji oka			Tromboza retinalne vene	Smanjena jasnoća vida, zamućen vid, fotopsija, defekt vidnog polja, oštećenje vida, suvoća oka, edem kapka, blefarospazam, bol u oku i oticanje oka

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih reakcija			
	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznata učestalost
Kardiološki poremećaji				Palpitacije
Vaskularni poremećaji	Naleti vrućine		Tromboza dubokih vena, površinski tromboflebitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Plućna embolija	
Gastrointestinalni poremećaji		Suvoća usta		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Utrikarija, osip, pruritus		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Spazam mišića (uključujući grčeve u nogama)			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Periferni edem			
Ispitivanja		Povećanje koncentracije triglicerida u krvi, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze		

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifičan antidot. U slučaju predoziranja, preporučuje se da se pacijent prati zbog moguće pojave bilo kojih znakova i simptoma neželjenih reakcija i odmah primeni simptomatska terapija.

Simptomi predoziranja lekovima koji sadrže estrogen kod odraslih i dece mogu da uključuju mučninu, povraćanje, osetljivost dojki, vrtoglavicu, bol u abdomenu, pospanost/zamor; kod žena se može pojaviti krvarenje usled prekida hormonske terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; estrogeni, kombinacije sa drugim lekovima

ATC šifra: G03CC07

Mehanizam dejstva

Estrogeni, konjugovani/bazedoksifen predstavlja kombinaciju estrogena, konjugovanih i bazedoksifena (selektivnog modulatora estrogenih receptora, SERM), čineći tako tkivno selektivan estrogenski kompleks (engl. *tissue selective oestrogen complex*, TSEC). Aktivne supstance estrogena, konjugovanih prvenstveno su sulfatni estri estrona, ekvilin-sulfati i 17 α / β -estradiol. Oni nadoknađuju gubitak sinteze estrogena kod žena u menopauzi i ublažavaju simptome menopauze. Budući da estrogeni stimulišu rast endometrijuma, kada se primene sami povećavaju rizik od hiperplazije i karcinoma endometrijuma. Dodatak bazedoksifena, koji deluje kao antagonist estrogenskih receptora u uterusu, znatno smanjuje rizik od hiperplazije endometrijuma izazvane estrogenom kod žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji.

Klinička efikasnost i bezbednost

Estrogeni, konjugovani/bazedoksifen su ispitivani kod 4868 žena u postmenopauzi, koje su učestvovala u 5 ispitivanja faze 3. Terapiju estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenom primalo je 1585 žena, dok je 1241 žena dobijala placebo. Ispitivana je dugoročna izloženost estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenu u trajanju do 2 godine; 3322 žene su bile izložene estrogenima, konjugovanim/bazedoksifenu najmanje 1 godinu i 1999 žena je bilo izloženo 2 godine.

Ublažavanje simptoma nedostatka estrogena i krvarenja

Ublažavanje simptoma menopauze postignuto je tokom prvih nedelja terapije. U studiji koja je trajala 12 nedelja, primena kombinacije 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena znatno je smanjila broj i težinu valunga u poređenju sa placebom u četvrtoj i dvanaestoj nedelji terapije.

U jednoj studiji, kod 97% žena lečenih kombinacijom 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena zabeležena je amenoreja u periodu od 10-og do 12-og meseca terapije. Neredovno krvarenje i/ili tačkasto krvarenje prijavljeno je kod 7% žena u grupi koja je primala kombinaciju 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena tokom prva 3 meseca lečenja i kod 3% žena u periodu od 10-og do 12-og meseca terapije.

U drugoj studiji, kod 96% žena lečenih kombinacijom 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena zabeležena je amenoreja u periodu 10-og do 12-og meseca terapije. Neredovno krvarenje i/ili tačkasto krvarenje prijavljeno je kod 8% žena u grupi koja je primala kombinaciju 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena tokom prva 3 meseca i kod 4% žena u periodu od 10-og do 12-og meseca terapije.

Gustina tkiva dojki

Primena kombinacije 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena tokom jedne godine dovela je do sličnih promene u mamografskoj gustini tkiva dojki u poređenju sa placebom.

Dejstva na mineralnu gustinu kostiju (engl. bone mineral density, BMD)

U jednogodišnjoj studiji primena kombinacije 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena dovela je do značajne razlike u mineralnoj gustini kostiju lumbalnog dela kičme (+1,52% u odnosu na početne vrednosti BMD) u 12. mesecu terapije u poređenju sa placebom. Ova promena BMD bila je slična onoj do koje je dovela primena 20 mg samog bazedoksifena (+1,35%) i manja od one koja je zabeležena kod primene kombinacije 0,45 mg estrogena, konjugovanih/1,5 mg medroksiprogesterona (+2,58%) u istoj studiji.

Starije pacijentkinje

Od ukupnog broja ispitanica u fazi 3 kliničkih ispitivanja koje su primale estrogene, konjugovane/20 mg bazedoksifena, 2,4% (n=77) bile su starosti ≥ 65 godina. Nisu zabeležene razlike u bezbednosti ili efikasnosti terapije kod žena starijih od 65 godina i mlađe populacije, ali ne može se isključiti veća osetljivost pojedinih starijih pacijentkinja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja estrogena, konjugovanih/bazedoksifena u svim podgrupama pedijatrijske populacije u simptomatskoj terapiji nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije za kombinaciju estrogeni, konjugovani/bazedoksifen sprovedene su kod zdravih žena u postmenopauzi, koje su ušle u postmenopauzu prirodnim putem ili koje su podvrgnute bilateralnoj ooforektomiji.

Srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže za estrogene, konjugovane (početna vrednost prilagođena za ukupni estron) i bazedoksifen nakon primene višestrukih doza od 0,45 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena prikazane su u tabeli u nastavku.

Srednja vrednost \pm SD farmakokinetičkih parametara u stanju ravnoteže (n=24)

	C_{max} (nanogram/mL)	T_{max} (h)	PIK _{ss} (nanogram-h/mL)
Bazedoksifen	6,9 \pm 3,9	2,5 \pm 2,1	71 \pm 34
Ukupni estron prilagođen za početne vrednosti	2,6 \pm 0,8	6,5 \pm 1,6	35 \pm 12

Resorpcija

Nakon primene pojedinačne doze kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen, došlo je do resorpcije bazedoksifena i ukupnog estrona prilagođenog za početne vrednosti sa t_{max} za bazedoksifen koje je iznosilo približno 2 sata i vrednost t_{max} za ukupni estron prilagođen za početne vrednosti od približno 8,5 sati. Nakon primene pojedinačne doze od 0,625 mg estrogena, konjugovanih/20 mg bazedoksifena uz obrok bogat mastima, nije došlo do promene vrednosti C_{max} za bazedoksifen, ali se vrednost PIK povećala za približno 25%. Hrana je imala mali ili nije imala nikakav uticaj na izloženost estrogenima, konjugovanim.

Kombinacija estrogeni, konjugovani/bazedoksifen se može uzimati sa hranom ili bez nje.

Nakon primene samog bazedoksifena, zabeleženo je linearno povećanje koncentracije u plazmi za pojedinačne doze od 0,5 mg do 120 mg i za višestruke dnevne doze od 1 mg do 80 mg. Apsolutna biološka raspoloživost bazedoksifena iznosi oko 6%.

Estrogeni, konjugovani su rastvorljivi u vodi i dobro se resorbuju u gastrointestinalnom traktu nakon oslobađanja iz leka. Proporcionalnost doza estrogena ispitivana je u dve studije sa estrogenima, konjugovanim. Sa povećanjem doze estrogena, konjugovanih u rasponu od 0,3 mg do 0,625 mg, zabeleženo je proporcionalno povećanje vrednosti PIK i C_{max} za ukupni (konjugovani i nekonjugovani) ekvilin, ukupni estron prilagođen za početne vrednosti i nekonjugovani estron prilagođen za početne vrednosti.

Distribucija

Distribucija estrogena, konjugovanih i bazedoksifena nakon primene kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen nije ispitivana.

Nakon intravenske primene samog bazedoksifena u dozi od 3 mg, volumen distribucije iznosio je $14,7 \pm 3,9$ L/kg. *In vitro*, bazedoksifen se vezuje za proteine plazme u visokom procentu (98%–99%), ali se ne vezuje za globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex hormone binding globulin* - SHBG).

Distribucija egzogenog estrogena slična je onoj kod endogenog estrogena. Estrogeni se široko distribuiraju u organizmu i generalno se mogu naći u većim koncentracijama u ciljnim organima za polne hormone. Estrogeni u cirkulaciji su u najvećoj meri vezani za SHBG i albumin.

Biotransformacija

Metabolička raspodela estrogena, konjugovanih i bazedoksifena nakon primene kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen nije ispitivana.

Estrogeni se u cirkulaciji nalaze u stanju dinamičke ravnoteže metaboličke interkonverzije. 17β -estradiol se reverzibilno konvertuje u estron, a oba mogu da se konvertuju u estriol, koji je glavni metabolit u urinu. Kod žena u postmenopauzi, značajan procenat estrogena u cirkulaciji nalazi se u obliku sulfatnih konjugata, naročito estron-sulfata, koji služi kao cirkulišući rezervoar za formiranje aktivnijih estrogena.

Metabolička raspodela bazedoksifena kod žena u postmenopauzi utvrđena je nakon oralne primene 20 mg radioaktivno obeleženog bazedoksifena. Bazedoksifen se u velikoj meri metaboliše kod žena. Glukuronidacija je glavni metabolički put. Bazedoksifen malo ili nimalo podleže metabolizmu putem citohroma P450. Bazedoksifen-5-glukuronid je glavni metabolit prisutan u cirkulaciji. Koncentracije ovog glukuronida su oko 10 puta veće od koncentracija nepromenjene aktivne supstance u plazmi.

Eliminacija

Nakon primene pojedinačne doze kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen, poluvreme eliminacije za ukupni estron prilagođen za početne vrednosti (predstavlja estrogene, konjugovane) iznosi oko 17 sati. Poluvreme eliminacije bazedoksifena iznosi oko 30 sati. Ravnotežne koncentracije se postižu do druge nedelje primene leka kada se lek primenjuje jednom dnevno.

Komponente estrogena, konjugovanih, 17β -estradiol, estron i estriol izlučuju se urinom, zajedno s glukuronidnim i suflatnim konjugatima.

Nakon intravenske primene, klirens bazedoksifena iznosi $0,4 \pm 0,1$ L/h/kg. Glavni put izlučivanja radioaktivno obeleženog bazedoksifena jeste putem stolice, a manje od 1% doze eliminiše se urinom.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Farmakokinetika kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen nije ispitivana kod žena starijih od 75 godina.

Farmakokinetika pojedinačne doze od 20 mg bazedoksifena procenjivana je u ispitivanju kod 26 zdravih žena u postmenopauzi. U proseku, u poređenju sa ženama starosti od 51 do 64 godine (n=8), zabeležen je 1,5 puta veća vrednost PIK kod žena starosti od 65 do 74 godine (n=8), i 2,6 puta veća vrednost PIK kod

žena starosti > 75 godina (n=8). Ovom povećanju je najverovatnije doprinela promena funkcije jetre koja je u vezi sa godinama starosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen nije ispitivana kod pacijentkinja sa oštećenom funkcijom bubrega.

Dostupni su ograničeni klinički podaci (n=5) za monoterapiju bazedoksifenom kod pacijentkinja sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min). Kod ovih pacijentkinja primenjena je pojedinačna doza od 20 mg bazedoksifena. Zanimljiva (<1%) količina bazedoksifena eliminisana je putem urina. Oštećenje funkcije bubrega imalo je mali ili nije imalo nikakav uticaj na farmakokinetiku bazedoksifena.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen nije ispitivana kod žena sa oštećenom funkcijom jetre.

Raspodela pojedinačne doze od 20 mg bazedoksifena poređena je kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre [*Child-Pugh* klasa A (n=6), B (n=6) i C (n=6)] i pacijentkinja sa očuvanom funkcijom jetre (n=18). U proseku, pacijentkinje sa oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje vrednosti PIK od 4,3 puta u poređenju sa kontrolnom grupom. Bezbednost i efikasnost nisu dalje procenjivane kod pacijentkinja sa insuficijencijom jetre. Primena kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen u ovoj populaciji pacijentkinja je kontraindikovana (videti odeljke 4.2. 4.3 i 4.4).

Indeks telesne mase (engl. body mass index - BMI)

U farmakokinetičkom ispitivanju (n=24) pokazano je da BMI ima mali uticaj na sistemsku izloženost estrogenima, konjugovanim i bazedoksifenu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene studije karcinogenosti, mutagenosti i oštećenja plodnosti prilikom primene kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen. Dolenavedeni podaci dobijeni su u studijama sa bazedoksifenom.

U ispitivanjima karcinogenosti na transgenim miševima koja su trajala 6 meseci, zabeležena je povećana incidenca benignih tumora granuloznih ćelija jajnika kod ženki miševa kojima je davano 150 ili 500 mg/kg/dnevno. Sistemski izloženost (PIK) bazedoksifenu u ovim grupama bila je 35 i 69 puta viša u odnosu na onu kod žena u postmenopauzi koje su primale 20 mg/dnevno bazedoksifena tokom 14 dana.

U ispitivanju karcinogenosti na pacovima u trajanju od 2 godine zabeležena je povećana incidenca benignih tumora granuloznih ćelija jajnika kod ženki pacova pri koncentracijama u hrani od 0,03 i 0,1%. Sistemski izloženost (PIK) bazedoksifenu u ovim grupama bila je viša 2,6 i 6,6 puta u odnosu na onu kod žena u postmenopauzi koje su primale 20 mg/dnevno bazedoksifena tokom 14 dana.

Zabeleženi benigni tumori granuloznih ćelija jajnika kod ženki miševa i pacova kojima je davan bazedoksifen predstavljaju efekat karakterističan za celu grupu lekova SERM, i vezani su za njihovu farmakologiju kod glodara kada oni dobijaju terapiju tokom svog reproduktivnog doba, dok su jajnici funkcionalni i odgovaraju na hormonsku stimulaciju.

Bazedoksifen je kod mužjaka pacova izazivao nefropatije (kortikomedularnu nefrokalcinozu i pojačnu spontanu hroničnu progresivnu nefropatiju) i pridružene adenome i karcinome pri 0,05 do 4 puta većoj izloženosti i pri primeni doza zasnovanih na telesnoj površini (mg/m²) 0,6 do 22 puta većih u odnosu na kliničku dozu od 20 mg. Smatra se da su ovi nalazi specifični za pacove, i pretpostavlja se da nisu relevantni za ljude. U 18-mesečnom ispitivanju efikasnosti u pogledu delovanja na kosti kod starijih makaki (*Cynomolgus*) majmunica koje su podvrgnute ovarijektomiji, zabeležena je pojava karcinoma bubrežnih ćelija pri 0,05 do 16,3 puta većoj izloženosti i pri primeni doza zasnovanih na telesnoj površini (mg/m²)

0,2 do 24 puta većih u odnosu na kliničku dozu od 20 mg. Poznato je da se ovi tumori javljaju kod starijih nehumanih primata i smatra se da su se spontano javljali kod starijih majmuna i da nisu od značaja za ljude.

Bazedoksifen nije bio genotoksičan ili mutagen u nizu testova, uključujući *in vitro* test bakterijske reverzne mutacije, *in vitro* test brze mutacije ćelija sisara na lokusu za timidin kinazu (TK±) u L5178Y ćelijama limfoma miša, *in vitro* test aberacije hromozoma na ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO) i *in vivo* test na mikronukleusima miševa.

Nisu sprovedene studije reproduktivne toksičnosti i oštećenja plodnosti prilikom primene kombinacije estrogeni, konjugovani/bazedoksifen. Dolenavedeni podaci dobijeni su u studijama sa bazedoksifenom.

U ispitivanjima sa bazedoksifenom na kunićima, pri dozama toksičnim za majku od $\geq 0,5$ mg/kg/dnevno (1,5 puta većim od izloženosti kod ljudi) javljao se abortus, a kod fetusa povećana incidenca anomalija srca (defekt septuma komore) i skeletnog sistema (odložena osifikacija, deformacije ili defekti kostiju, primarno kičme i lobanje). Primena doza toksičnih za majku ≥ 1 mg/kg/dnevno ($\geq 0,4$ puta doza kod ljudi zasnovana na telesnoj površini) kod pacova dovela je do smanjenog broja živih fetusa i/ili smanjenja telesne mase fetusa. Nisu zabeležene anomalije u razvoju fetusa.

Ženkama pacova davane su dnevne doze od 0,3 do 30 mg/kg (0,15 do 14,6 puta veće od doze zasnovane na telesnoj površini kod ljudi – mg/m² [doza od 20 mg/kg ekvivalentna je dozi od 12,3 mg/m² kod ljudi]) pre i tokom parenja sa netretiranim mužjacima. U svim grupama ženki kojima je davan bazedoksifen zabeležena su neželjena dejstva na menstrualni ciklus i plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sastav jezgra tablete sa estrogenima, konjugovanim

Laktoza, monohidrat
Celuloza, mikrokristalna
Celuloza, prah
Hipromeloza 2208 (100000 mPa•s) (E464)
Magnezijum-stearat
Kalcijum-fosfat

Sastav inertne obloge

Saharoza
Celuloza, mikrokristalna
Hidroksipropilceluloza
Hipromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)
Hipromeloza 2910 (15 mPa•s) (E464)
Makrogol 400

Sastav aktivne obloge sa bazedoksifenom

Saharoza
Hipromeloza 2910 (3 mPa•s) (E464)
Saharozamonopalmitat
Askorbinska kiselina

Sastav obloge sa bojom

Opadry Pink, sastava:

Hipromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 400

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Sastav bezbojne obloge

Opaglos 2 Clear, sastava:

Hidroksietilceluloza

Povidon (E1201)

Polidekstroza (E1200) (sadrži glukozu i sorbitol)

Maltitol, tečni

Poloksamer 188

Sastav mastila za štampu

Opacode Black Ink, sastava:

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Propilenglikol (E1520)

Hipromeloza 2910 (6 mPa•s) (E464)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

Nakon otvaranja kesice sa blisterom, lek upotrebiti u roku od 60 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar/PVC/Al blister koji sadrži 28 tableta sa modifikovanim oslobađanjem. Blister se nalazi u PET/Al/PE kesici.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadži jedan blister sa 28 tableta sa modifikovanim oslobađanjem u kesici i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04511-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.06.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.