

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 0,45 mg konjugētu estrogēnu (*Conjugated oestrogens*) un bazedoksifēna acetātu, kas atbilst 20 mg bazedoksifēna (*Bazedoxifene*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra ilgstošās darbības tablete satur 96,9 mg saharozes (tostarp 0,7 mg saharozes, kas ir saharozes monopalmitāta formā), 59,8 mg laktozes (monohidrāta formā) un 0,2 mg šķidrā maltīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Sārta, ovāla ilgstošās darbības tablete 12 mm diametrā, kurai vienā pusē uzdrukāts "0.45/20".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

DUAVIVE ir indicēts:

Estrogēnu deficīta simptomu ārstēšanai sievietēm ar saglabātu dzemdi pēc menopauzes (vismaz 12 mēnešus pēc pēdējām menstruācijām) un kurām progestīnu saturošā terapija nav piemērota.

Pieredze, ārstējot sievietes pēc 65 gadu vecuma, ir ierobežota.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšana ir jāsāk un jāturpina, lietojot vismazāko efektīvo devu visīsāko laika posmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamā DUAVIVE deva ir 0,45 mg konjugēto estrogēnu (KE) un 20 mg bazedoksifēna, ko lieto kā vienu perorālo tableti vienu reizi dienā.

Ja paciente aizmirst lietot tableti, tā ir jāiedzer, tiklīdz viņa atceras. Terapija ir jāturpina tāpat kā iepriekš. Ja paciente ir aizmirsusi lietot vairāk nekā vienu tableti, tad ir jāiedzer tikai pēdējā no tām, paciente nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu nelietotās tabletes.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāku cilvēku populācija*

DUAVIVE lietošana nav pētīta sievietēm, kuras vecākas par 75 gadiem. Pieejamie dati liecina, ka devu pielāgošana pacientes vecumam nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieredze lietošanā sievietēm, kuras vecākas par 65 gadiem, ir ierobežota.

### *Nieru darbības traucējumi*

KE/bazedoksifēna farmakokinētika pacientēm ar nieru darbības traucējumiem nav noteikta. Tāpēc lietošana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

KE/bazedoksifēna drošums un efektivitāte pacientēm ar aknu darbības traucējumiem nav noteikti. Lietošana šajā populācijā ir kontraindicēta (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

DUAVIVE nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

DUAVIVE var lietot jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes ir jānorij veselas.

### **4.3. Kontraindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Diagnosticēts krūts vēzis, aizdomas par to vai krūts vēzis anamnēzē.
- Diagnosticēts estrogēnatkarīgs ļaundabīgais audzējs (piem., endometrija vēzis), aizdomas par to vai estrogēnatkarīgs ļaundabīgais audzējs anamnēzē.
- Nediagnosticēta dzimumorgānu asiņošana.
- Neārstēta endometrija hiperplāzija.
- Diagnosticēta venoza trombembolija (piem., dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze) vai venoza trombembolija anamnēzē.
- Zināmi trombofiliski traucējumi (piem., C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts; skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Diagnosticēta arteriāla trombembolija (piem., miokarda infarkts, insults) vai arteriāla trombembolija anamnēzē.
- Akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, kamēr aknu darbības testu rezultāti neatbilst normai.
- DUAVIVE ir indicēts lietošanai tikai sievietēm pēc menopauzes, un to nedrīkst lietot sievietes ar reproduktīvo potenciālu (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).
- Porfīrija.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstējot pēcmenopauzes simptomus, DUAVIVE jālieto tikai simptomu mazināšanai, kas pasliktina dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumi, un terapija jāturpina tikai tad, ja ieguvums pārsniedz risku.

DUAVIVE lietotājas nedrīkst lietot progestīnus, papildu estrogēnus vai selektīvos estrogēnu receptoru modulatorus (SERM).

DUAVIVE izmantošana priekšlaicīgas menopauzes ārstēšanā nav pēģināta.

### Medicīniskie izmeklējumi/uzraudzība

Pirms DUAVIVE terapijas kursa sākšanas vai atsākšanas jāievāc pilna pacientes un viņas ģimenes slimību vēsture. Gan tā, gan kontraindikācijas un brīdinājumi lietošanai jāņem vērā fizikālos (arī iegurnā un krūšu) izmeklējumos. Terapijas laikā ieteicamas periodiskas veselības pārbaudes, kuru biežums un veids jāpielāgo konkrētajai sievietei. Sievietēm ir jāizskaidro, par kādām izmaiņām krūfīs jāziņo ārstam vai medicīnas māšai (skatīt apakšpunktā "Krūts vēzis" tālāk tekstā). Izmeklējumi,

ieskaitot tādas atbilstošas attēlveidošanas metodes kā mamogrāfija, jāveic saskaņā ar spēkā esošo skrīninga praksi, pielāgojot konkrētās pacientes klīniskajām vajadzībām.

### Stāvokļi, kuru gadījumā nepieciešama novērošana

Ja sievietei ir vai kādreiz ir bijis kāds no tālāk minētajiem stāvokļiem un/vai tas ir pasliktinājies grūtniecības vai iepriekšējās hormonu terapijas laikā, paciente rūpīgi jānovēro. Jāņem vērā, ka DUAVIVE lietošanas laikā šie stāvokļi var atkārtoties vai pasliktināties, īpaši:

- leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometriozē;
- trombembolisku traucējumu riska faktori (skatīt tālāk tekstā);
- estrogēnatkarīgu audzēju riska faktori, piem., krūts vēža 1. pakāpes iedzimtība;
- hipertensija;
- aknu slimības (piem., aknu adenoma);
- cukura diabēts ar asinsvadu bojājumu vai bez tā;
- holelitiāze;
- migrēna vai (spēcīgas) galvassāpes;
- sistēmiskā sarkanā vilkēde;
- endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt tālāk tekstā);
- epilepsija;
- astma;
- otoskleroze.

### Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija ir jāpārtrauc, ja tiek atklātas kontrindikācijas (piem., venoza trombembolija, insults vai grūtniecība), kā arī šādās situācijās:

- dzelte vai aknu darbības pavājināšanās;
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- nebijušas migrēnas tipa galvassāpes.

### Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Sievietēm ar saglabātu dzemdi endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks ir lielāks, ja viņas estrogēnus monoterapijā lieto ilgstoši. Ziņotais endometrija karcinomas risks sievietēm, kuras estrogēnus lietoja monoterapijā, ir 2–12 reizes lielāks, salīdzinot ar nelietotājām, un tas ir atkarīgs no terapijas ilguma un estrogēnu devas. Pēc terapijas pārtraukšanas risks var būt paaugstināts vismaz 10 gadus. Sievietes, kuras lieto DUAVIVE, nedrīkst lietot papildu estrogēnus, jo tas var palielināt endometrija hiperplāzijas un endometrija karcinomas rašanās risku.

Bazedoksifēna iekļaušana DUAVIVE sastāvā samazina varbūtību, ka attīstīsies endometrija hiperplāzija, kas ir potenciāls endometrija karcinomas priekšstāvoklis.

Terapijas laikā iespējama starpmenstruāla asiņošana un asiņaini izdalījumi. Ja terapijas laikā sākas starpmenstruāla asiņošana vai parādās asiņaini izdalījumi, vai ja tie turpinās pēc terapijas kursa beigām, ir jānoskaidro to cēlonis, piemēram, veicot endometrija biopsiju, lai izslēgtu ļaundabīgu endometrija slimību.

### Krūts vēzis

Vispārējie pierādījumi liecina, ka iespējamā krūts vēža riska paaugstināšanās sievietēm, kuras estrogēnus lieto monoterapijā, ir atkarīga no terapijas ilguma.

Sieviešu Veselības iniciatīvas (*Women's Health Initiative – WHI*) pētījumā netika konstatēta krūts vēža riska paaugstināšanās sievietēm pēc histerektomijas, kuras estrogēnus lietoja monoterapijā.

Novērojošos pētījumos galvenokārt ziņots par mazliet paaugstinātu krūts vēža diagnozes risku, kas ir ievērojami mazāks nekā estrogēnu–progestagēna kombināciju lietotājām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Riska pakāpes paaugstināšanās kļūst redzama pēc dažiem lietošanas gadiem, taču atgriežas sākuma līmenī dažu (ne vairāk kā piecu) gadu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

DUAVIVE ietekme uz krūts vēža risku nav zināma.

#### Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir novērojams daudz retāk nekā krūts vēzis.

Epidemioloģiskie pierādījumi no plašas metaanalīzes liecina, ka sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu saturošu vai kombinētu - estrogēnu un progesteronu saturošu - HAT ir nedaudz paaugstināts risks, kas izpaužas terapijas 5 gadu laikā un pēc pārtraukšanas laika gaitā pazeminās.

Daži citi pētījumi, to vidū WHI pētījums, liecina, ka kombinētas HAT lietošana var būt saistīta ar līdzīgu vai nedaudz mazāku risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

DUAVIVE ietekme uz olnīcu vēža risku nav zināma.

#### Venoza trombembolija (VTE)

Klīniskajos pētījumos, kas ilga ne vairāk par 2 gadiem, sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras lietoja KE/bazedoksifēnu, tika ziņots par VTE gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Attīstoties VTE vai rodoties aizdomām par to, DUAVIVE lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

SERM (arī bazedoksifēns) un estrogēni katrs atsevišķi paaugstina VTE risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hormonu terapija ir saistīta ar 1,3–3 reizes lielāku VTE attīstīšanās risku. Šāda notikuma lielāka iespējamība ir HAT pirmajā gadā nekā vēlāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientēm ar zināmiem trombofiliskiem traucējumiem ir palielināts VTE risks, un hormonu terapija var paaugstināt riska pakāpi. Šādām pacientēm DUAVIVE ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vispārārtīti VTE riska faktori ir estrogēnu lietošana, novecošana, plašas operācijas, ilgstoša imobilizācija, aptaukošanās ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), grūtniecība/pēcdzemdību periods, sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV) un vēzis. Nav vienota viedokļa par vēnu varikozes iespējamo lomu VTE attīstībā. Visiem pacientiem pēc ķirurģiskas iejaukšanās ir jālemj par profilaktiskiem pasākumiem VTE novēršanai pēc operācijas. Ja pēc plānveida operācijas paredzēta ilgstoša imobilizācija, 4–6 nedēļas iepriekš ieteicams uz laiku pārtraukt DUAVIVE lietošanu. Terapiju drīkst atsākt tikai pēc tam, kad sieviete ir pilnībā atguvusi spēju kustēties. Vēl sievietēm, kuras lieto DUAVIVE, jāiesaka periodiski kustēties ceļojumu laikā, ja pastāv ilgstoši nekustēšanās periodi.

Sievietēm, kuras neslimo ar VTE, bet kuru pirmās pakāpes radiniekiem tromboze attīstījusies agrīni, pēc rūpīgām konsultācijām var piedāvāt skrīningu, iepriekš rūpīgi informējot par tā nepilnībām (tā gaitā atklāj tikai daļu no trombofiliskajiem traucējumiem). Ja tiek atklāts trombofilisks traucējums, kas atšķiras no trombozes ģimenes locekļiem, vai ja traucējums ir nopietns (piem., antitrombīna, S proteīna vai C proteīna deficīts vai defektu kombinācija), hormonu terapija ir kontrindicēta.

Ja sieviete jau sākusī ilgstošu terapiju ar antikoagulantiem, rūpīgi jāapsver hormonu terapijas ieguvumi un risks.

Ja pēc terapijas sākšanas attīstās VTE vai ja rodas aizdomas par to, DUAVIVE lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Sievietēm jāzina, ka viņām nekavējoties jāsazinās ar ārstiem, ja viņām rodas aizdomas par iespējamu trombembolijas simptomu (piem., sāpīgs kājas pietūkums, pēkšņas sāpes krūšu kurvī, elpas trūkums).

## Koronāro artēriju slimība (KAS)

Randomizēti, kontrolēti pētījumi nav snieguši pierādījumus par to, ka estrogēnu lietošana monoterapijā aizsargātu veselās sievietes vai sievietes ar KAS no miokarda infarkta. Randomizētu, kontrolētu pētījumu dati neatklāja paaugstinātas pakāpes KAS risku sievietēm pēc histerektomijas, kuras estrogēnus lietoja monoterapijā.

## Išēmiskais insults

Estrogēnu monoterapija tiek saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku išēmiskā insulta risku. Relatīvais risks pēc menopauzes nemainās ne laika gaitā, nedz līdz ar vecumu. Tomēr, tā kā insulta sākotnējais risks ir izteikti atkarīgs no vecuma, kopējais insulta risks sievietēm, kuras lieto hormonu terapiju, līdz ar vecumu palielināsies (skatīt 4.8. apakšpunktu).

DUAVIVE ietekme uz insulta risku nav zināma.

Ja rodas insults vai ja rodas aizdomas par to, DUAVIVE lietošana nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Citi stāvokļi

- Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi, tāpēc pacientes ar sirdsdarbības vai nieru funkciju traucējumiem DUAVIVE lietošanas laikā ir rūpīgi jānovēro.
- Pacientes ar nieru mazspēju pēdējā stadijā ir ļoti rūpīgi jānovēro, jo sagaidāms, ka cirkulējošo DUAVIVE estrogēnu sastāvdaļu līmenis būs paaugstināts. Lietošana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).
- Sievietes, kurām hipertrigliceridēmija konstatēta pirms terapijas uzsākšanas, rūpīgi jānovēro estrogēnu kursa laikā, jo ir ziņots, ka šādām pacientēm estrogēnu lietošanas laikā retos gadījumos ievērojami paaugstinās triglicerīdu līmenis plazmā, izraisot pankreatītu. KE/bazedoksifēns nav pētīts sievietēm, kuru triglicerīdu sākuma līmenis bija > 300 mg/dl (> 3,4 mmol/l). Klīniskajos pētījumos, kas ilga ne vairāk par 2 gadiem, KE/bazedoksifēna lietošana tika saistīta ar triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos serumā par aptuveni 16% 12. mēnesī un 20% – 24. mēnesī, salīdzinot ar sākuma līmeni. Tādējādi jāapsver triglicerīdu līmeņa serumā uzraudzība reizi gadā.
- KE/bazedoksifēns nav pētīts pacientēm ar aknu funkciju traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu) un holestātisku dzelti anamnēzē. Estrogēni var slikti metabolizēties sievietu organismā, kurām ir aknu darbības traucējumi. Ārstējot sievietes ar holestātisku dzelti anamnēzē, kas saistīta ar iepriekšēju estrogēnu lietošanu vai grūtniecību, jāievēro piesardzība, un dzeltes recidīva gadījumā DUAVIVE lietošana ir jāpārtrauc.
- Ir ziņots par holecistīta gadījumiem (< 1%) KE/bazedoksifēna klīnisko pētījumu laikā. Ir ziņots, ka sievietēm, kuras lietoja estrogēnus, ķirurģiski ārstējamas žultspūšļa slimības risks pieauga 2–4 reizes (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Estrogēni paaugstina tiroīdsaistošā globulīna (TSG) līmeni, paaugstinot kopējo cirkulējošo vairogdziedzera hormonu līmeni, ko nosaka, izmantojot ar proteīniem saistīto jodu, T4 līmeni (ar kolonnu vai radioimūnanalīzi) un T3 līmeni (ar radioimūnanalīzi). Sveķu uztvertais T3 līmenis pazeminās, kas atbilst paaugstinātajam TG līmenim. Brīvā T4 un T3 koncentrācija paliek nemainīga. Citu saistītājproteīnu līmenis serumā var būt paaugstināts, piemēram, kortikosteroīdus saistošo globulīnu (KG) un dzimumhormonus saistošo globulīnu, attiecīgi palielinot cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimuma steroīdhormonu līmeni. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija nav izmainīta. Citu proteīnu līmenis plazmā var būt paaugstināts (angiotenzīna/renīna substrāta, alfa-1 antitripsīna, ceruloplazmīna).

Estrogēnu lietošana neuzlabo kognitīvo funkciju. Ir iegūti zināmi pierādījumi, ka sievietēm, kuras ilgstoši estrogēnu lietošanu monoterapijā sāk pēc 65 gadu vecuma, ir lielāks demences attīstīšanās risks.

DUAVIVE ietekme uz demences risku nav zināma.

DUAVIVE satur laktozi, saharozi, glikozi (polidekstrozes un šķidrā maltīta sastāvā) un sorbītu (polidekstrozes sastāvā). Pacientes ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu, fruktozes nepanesību, glikozes–galaktozes malabsorbciju un saharozes–izomaltāzes nepietiekamību šīs zāles lietot nedrīkst.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Rezultāti, kas iegūti klīniskā DUAVIVE zāļu mijiedarbības pētījumā un pētījumos par mijiedarbību ar KE vai bazedoksifēna monoterapiju, ir apkopoti tālāk tekstā.

##### Konjugētie estrogēni

*In vitro* un *in vivo* pētījumos pierādīts, ka estrogēnus daļēji metabolizē citohroma P450 enzīmi, tostarp CYP3A4. Tomēr klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā 200 mg itrakonazola – spēcīga CYP3A4 inhibitora – atkārtota lietošana minimāli ietekmēja KE (noteica pēc estrona un ekvilīna) un bazedoksifēna farmakokinētiku, lietojot kopā ar vienu devu 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna.

Vielas, kas palielina zāles metabolizējošo enzīmu aktivitāti, var paātrināt estrogēnu metabolismu. Šādas vielas ir pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns) un pretinfekciju līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutin, nevirapīns, efavirenzs). Lai gan ritonavīrs un nelfinavīrs ir zināmi kā spēcīgi inhibitori, lietojot vienlaikus ar steroīdu hormoniem enzīmu aktivitāti stimulē. Augu preparāti, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), var stimulēt estrogēnu metabolismu. Klīniskā situācijā pastiprināts estrogēnu metabolisms var mazināt to iedarbību un izmainīt dzemdes asiņošanu profilu.

##### Bazedoksifēns

Bazedoksifēnu zarnu traktā un aknās metabolizē uridīna difosfāta glikuronoziltransferāžu (UGT) grupas enzīmi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienas, kas pastiprina UGT aktivitāti, var paātrināt bazedoksifēna metabolismu. Šādas vielas ir rifampicīns, fenobarbitāls, karbamazepīns un fenitoīns, kas var pavājināt bazedoksifēna koncentrāciju organismā. Bazedoksifēna iedarbības pavājināšanās, iespējams, var palielināt endometrija hiperplāzijas risku. Ja terapijas laikā sākas starpmenstruāla asiņošana vai parādās asiņaini izdalījumi vai arī tie turpinās pēc terapijas, to cēlonis ir jāizpēta, piemēram, veicot endometrija biopsiju, lai izslēgtu ļaundabīgu endometrija slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bazedoksifēns P450 (CYP) mediētā metabolismam tiek pakļauts minimāli vai vispār netiek pakļauts. Bazedoksifēns neierosina un neinhibē galveno CYP izoenzīmu aktivitāti, un maz ticams, ka mijiedarbosies ar līdztekus lietotām zālēm, kas tiek pakļautas CYP mediētā metabolismam.

Netika konstatēta būtiska farmakokinētiska mijiedarbība starp bazedoksifēnu un šādām zālēm: ibuprofēnu, atorvastatīnu un azitromicīnu, kā arī alumīnija un magnija hidroksīdu saturošiem antacīdiem. Ņemot vērā bazedoksifēna spēju saistīties ar plazmas proteīniem *in vitro*, mijiedarbība ar varfarīnu, digoksīnu un diazepāmu ir maz ticama.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

DUAVIVE ir paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēc menopauzes, un tas ir kontrindicēts sievietēm, kurām ir iestājusies grūtniecība vai kurām tā varētu iestāties (skatīt 4.3. apakšpunktu). Dati par

DUAVIVE lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Ja DUAVIVE lietošanas laikā iestājas grūtniecība, zāļu lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Lielākā daļa līdz šim veikto epidemioloģisko pētījumu, kas attiecas uz nejaušu augļa pakļaušanu estrogēnu iedarbībai, nav uzrādījuši rezultātus, kas liecinātu par teratogēnu vai fetotoksisku iedarbību.

Pētījumos ar trušiem bazedoksifēna lietošana monoterapijā uzrādīja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

#### Barošana ar krūti

DUAVIVE ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai bazedoksifēns izdalās cilvēka pienā. Nosakāms daudzums estrogēna tika identificēts KE saņēmušo māšu pienā. Ir konstatēts, ka estrogēnu ievadīšana mātēm, kas baro bērnus ar krūti, samazina piena daudzumu un pasliktina tā kvalitāti.

#### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem par KE/bazedoksifēna ietekmi uz vairošanos nav veikti.

Pētījumos ar žurkām bazedoksifēns ir uzrādījis negatīvu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

DUAVIVE maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pētījumos ar bazedoksifēna lietošanu monoterapijā tika ziņots par miegainību kā nevēlamu reakciju, un pacientes ir jābrīdina par iespējamu ietekmi uz transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.

Ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par tādām redzes problēmām kā redzes asuma traucējumi un neskaidra redze pacientēm, kuras bazedoksifēnu lietoja monoterapijā. Rodoties šādiem simptomiem, pacientēm jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kam nepieciešama akurāta redzes uztvere, līdz simptomu izzušanai vai kad ārsts ir teicis, ka tas ir droši.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

KE/bazedoksifēna drošums tika novērtēts, apsekojot 4868 sievietes pēc menopauzes, kuras piedalījās piecos 3. fāzes pētījumos. No tām 1585 sievietes tika ārstētas ar 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna un 1241 sieviete saņēma placebo. Tika novērtēta ne vairāk kā 2 gadus ilga KE/bazedoksifēna iedarbība uz organismu; 3322 sievietes KE/bazedoksifēnu lietoja vismaz 1 gadu, bet 1999 sievietes to lietoja 2 gadus.

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija sāpes vēderā, kas attīstījās vairāk nekā 10% klīnisko pētījumu dalībnieču.

Smagi venozās trombembolijas gadījumi ir iespējami reti (mazāk nekā 1 gadījums no 1000 pacientēm).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas ar placebo kontrolētos KE/bazedoksifēna (n = 3168) klīniskos pētījumos. Nevēlamās blakusparādības tika klasificētas kā ļoti biežas ( $\geq 1/10$ ), biežas ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retākas ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ) un retas ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ).



Orgānu sistēmu klase	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas		Vulvovagināla kandidoze		
Asinsvadu sistēmas traucējumi				Venozas trombembolijas gadījumi (piemēram, plaušu embolija, tīklenes vēnu embolija, dziļo vēnu tromboze un tromboflebīts)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	Aizcietējums; caureja; slikta dūša		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Holecistīts	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas		
Izmeklējumi		Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs		

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Krūts vēža risks

Ar estrogēnu lietošanu monoterapijā saistīts krūts vēža risks ir pētīts vairākos pētījumos. Jebkura estrogēna monoterapijas lietotāju riska paaugstināšanās ir ievērojami mazāka nekā estrogēnu–progestagēna kombinācijas lietotājām. Riska pakāpe ir atkarīga no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šeit sniegti lielākā randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījuma (WHI pētījuma) un lielākā epidemioloģiskā pētījuma (MWS) rezultāti.

##### ASV WHI estrogēna (ET) monoterapijas grupa – krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem

Vecuma grupa (gados)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gados	Riska koeficients un 95% TI	Papildu gadījumi uz 1000 ET lietotājām 5 gados (95% TI)
Tikai KE estrogēns			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

\* WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kas neuzrādīja krūts vēža riska paaugstināšanos

##### Miljons sieviešu pētījums (estradiola monoterapijas grupa) – sagaidāmais krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem

Vecuma grupa (gados)	Papildu gadījumi uz 1000 HAT nekad nelietojušajām 5 gados*	Riska koeficients <sup>#</sup>	Papildu gadījumi uz 1000 ET lietotājām 5 gados (95% TI)
Tikai estradiols			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

\* Ņemot vērā atskaites līmeni attīstītajās valstīs.

<sup>#</sup> Vispārējais riska koeficients. Riska koeficients nav konstants, taču tas pieaug, pagarinoties lietošanas ilgumam.

### Endometrija vēža risks

#### *Sievietes pēc menopauzes ar saglabātu dzemdi*

Endometrija vēža risks ir apmēram 5 uz katrām 1000 sievietēm ar saglabātu dzemdi, kas nelieto HAT.

Sievietēm ar saglabātu dzemdi nav ieteicama HAT ar estrogēnu monoterapijā, jo tā lietošana palielina endometrija vēža risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). No estrogēnu monoterapijas ilguma un estrogēnu devas izrietēja endometrija vēža riska paaugstināšanās epidemioloģiskajos pētījumos un svārstījās no 5 līdz 55 papildu gadījumiem, kas tika diagnosticēti katrām 1000 sievietēm vecumā no 50 līdz 65 gadiem.

DUAVIVE satur bazedoksifēnu, kas samazina iespēju, ka attīstīsies endometrija hiperplāzija, kā tas notiek, lietojot estrogēnus monoterapijā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Endometrija hiperplāzija var būt endometrija vēža priekšstāvoklis.

#### Olnīcu vēzis

Tikai estrogēnu saturoša HAT ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža diagnosticēšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

52 epidemioloģisko pētījumu metaanalīze liecina, ka sievietēm, kuras pašlaik lieto HAT, ir nedaudz paaugstināts risks saslimt ar olnīcu vēzi, salīdzinot ar sievietēm, kuras HAT nekad nav lietojušas (RR 1,43, 95% TI 1,31–1,56). Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras 5 gadus lietoja HAT, tas izraisīja apmēram 1 papildu gadījumu uz 2000 lietotājām. Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelietoja HAT, 5 gadu laikā sagaidāmais olnīcas vēža diagnosticēšanas skaits ir apmēram 2 sievietes no 2000.

#### Venozās trombembolijas risks

Bazedoksifēna terapijas osteoporozes pētījumā (vidējais vecums = 66,5 gadi) VTE īpatsvars uz 1000 sievietēm 3 gadu periodā bija 2,86 bazedoksifēna (20 mg) grupā un 1,76 placebo grupā, bet pētījuma 5 gadu periodā – 2,34 bazedoksifēna 20 mg grupā un 1,56 – placebo grupā. Pēc 7 gadiem VTE īpatsvars uz 1000 sievietēm bija 2,06 20 mg bazedoksifēna grupā un 1,36 placebo grupā.

Ir zināms, ka estrogēni palielina VTE risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielāka šādas reakcijas iespējamība ir terapijas pirmajā gadā. Dati no vislielākā randomizētā pētījuma apkopoti tabulā:

WHI pētījumu estrogēnu monoterapijas grupa –VTE papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem

Vecuma grupa (gados)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gados	Riska koeficients un 95% TI	Papildu gadījumi uz 1000 ET lietotājām
Perorālo estrogēnu monoterapija*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

\* Pētījums par sievietēm bez dzemdes

#### Išēmiskā insulta risks

Estrogēnu lietošana monoterapijā tiek saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku risku, ka attīstīsies išēmiskais insults. Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma un lietošanas ilguma, tomēr, tā kā insulta atskaites līmenis ir izteikti atkarīgs no vecuma, kopējais estrogēnus lietojošo sieviešu risks pieaugs līdz ar vecumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Išēmiskā insulta papildu risks pēc piecu gadu lietošanas tika noteikts vislielākajā randomizētā iedalījuma pētījumā par sievietēm bez dzemdes (WHI) 55–59 gadu vecumā.

WHI pētījumi apvienoti – išēmiskā insulta\* papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem

Vecuma grupa (gados)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gados	Riska koeficients un 95% TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gados
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Išēmiskais insults netika nošķirts no hemorāģiskā.

Ziņojumos minētās KE un/vai bazedoksifēna monoterapijas blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības tika klasificētas kā ļoti bieži sastopamas ( $\geq 1/10$ ), bieži sastopamas ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk sastopamas ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti sastopamas ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti sastopamas ( $< 1/10000$ ) un tādas, kuru sastopamība nav zināma (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamas blakusparādības, kas tika novērotas KE monoterapijā.

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums			
	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas		Vaginīts		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Labdabīgas meningiomas augšanas veicināšana; fibrocistiskas krūts slimība	Aknu hemangiomu palielināšanās
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība	Angioneirotiskā tūska; anafilaktiska/ anafilaktoīda reakcija; nātrene	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Glikozes nepanesība	Porfīrijas pasliktināšanās; hipokalciēmija pacientēm ar slimību, kas var veicināt smagu hipokalciēmiju)
Psihiskie traucējumi		Demence; depresija, garastāvokļa izmaiņas; dzimumtieksmes izmaiņas	Aizkaitināmība	
Nervu sistēmas traucējumi		Migrēna; galvassāpes; reibonis; nervozitāte	Epilepsijas pasliktināšanās	Horejas pasliktināšanās
Acu bojājumi		Kontaktlēcu nepanesība		
Sirds funkcijas traucējumi			Miokarda infarkts	

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums			
	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Astmas pasliktināšanās	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša	Pankreatīts; išēmiskais kolīts, vemšana	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Hirsūtisms; izsitumi; nieze; hloasma		Daudzformu eritēma; mezglainā eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija; kāju krampji			
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūšu sāpīgums, krūšu jutīgums, krūšu palielināšanās, izdalījumi no krūtīm; leukoreja	Dzemdē kakla ektropijas un sekrēcijas izmaiņas	Sāpes iegurnī	
Izmeklējumi	Ķermeņa masas izmaiņas (palielināšanās vai samazināšanās)			Asinsspiediena paaugstināšanās

Nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas bazedoksifēna monoterapijā

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		
Nervu sistēmas traucējumi		Miegainība		
Acu bojājumi			Tīklenes vēnu tromboze	Redzes traucējumi/ Acu blakusparādības*
Sirds funkcijas traucējumi				Sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi		Dziļo vēnu tromboze, virspusējo vēnu tromboflebīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija	

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sausa mute		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene, izsitumi, nieze		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas (arī kāju krampji)			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska			
Izmeklējumi		Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs; paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis asinīs		

\*Ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par citām acu problēmām pacientēm, kas bazedoksifēnu lietoja monoterapijā, izņemot tīklenes vēnu trombozi. Šajos ziņojumos minēts samazināts redzes asums, neskaidra redze, fotopsija, redzes lauka defekti, redzes traucējumi, sausas acis, plakstiņu tūska, blefarospazma, sāpes acīs un acu pietūkums. Šo notikumu pamatcēlonis nav skaidrs. Pacientēm jāiesaka apmeklēt ārstu, ja attīstās redzes traucējumi.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#)

#### **4.9. Pārdozēšana**

Specifisku antidotu, ko izmantot DUAVIVE pārdozēšanas gadījumā, nav, un ārstēšanai ir jāatbilst simptomiem.

Estrogēnus saturošu zāļu pārdozēšanas simptomi pieaugušajiem un bērniem var būt slikta dūša, vemšana, krūšu jutīgums, reibonis, sāpes vēderā, miegainība/vājums; sievietēm var sākties starpmenstruāla asiņošana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori; estrogēni, kombinācijas ar citām zālēm; ATĶ kods: G03CC07

#### Darbības mehānisms

DUAVIVE apvieno KE ar selektīvu estrogēnu receptoru modulatoru (SERM), bazedoksifēnu, kas definēts kā audu selektīvu estrogēnu komplekss (*tissue selective oestrogen complex – TSEC*). KE aktīvās sastāvdaļas galvenokārt ir estrona sulfātu esterī, ekvilīna sulfāti un 17 $\alpha$ / $\beta$ - estradiols. Tie aizstāj estrogēnu produkcijas samazināšanos sievietēm menopauzes laikā un atvieglo menopauzes simptomus.

Ņemot vērā, ka estrogēni veicina endometrija augšanu, nepietiekama estrogēnu pret darbība palielina endometrija hiperplāzijas un karcinomas risku. Bazedoksifēna, kas dzemdē darbojas kā estrogēnu receptoru antagonists, pievienošana ievērojami samazina estrogēnu inducētu endometrija hiperplāzijas risku sievietēm ar neizoperētu dzemdi.

#### Klīnisko pētījumu informācija

##### *Estrogēnu deficīta simptomu mazināšanās un asiņošanas raksturs*

Menopauzes simptomu mazināšanās tika iegūta dažās pirmajās terapijas nedēļās. Pētījumā, kas ilga 12 nedēļas, 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna lietošana būtiski samazināja karstuma viļņu skaitu un smagumu 4. un 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo lietošanu.

Vienā pētījumā amenoreja tika ziņota 97% sieviešu, kas saņēma 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna laikā no terapijas 10. līdz 12. mēnesim. Par neregulāru asiņošanu un/vai asiņainiem izdalījumiem terapijas pirmajos 3 mēnešos 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna terapijas grupā ziņots līdz 7% sieviešu un terapijas laikā no 10. līdz 12. mēnesim — līdz 3% sieviešu.

Citā pētījumā amenoreja tika ziņota 95% sieviešu, kas saņēma 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna terapijas laikā no 10. līdz 12. mēnesim. Par neregulāru asiņošanu un/vai asiņainiem izdalījumiem terapijas pirmajos 3 mēnešos 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna terapijas grupā ziņots līdz 6% sieviešu un terapijas laikā no 10. līdz 12. mēnesim — līdz 5% sieviešu.

#### *Krūšu blīvums*

0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna lietošana demonstrēja līdzīgas izmaiņas mamogrāfijā nosakāmajā krūšu blīvumā 1 gadu ilgas terapijas laikā, salīdzinot ar placebo.

#### *Ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu (KMB)*

1 gadu ilgā pētījumā 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna lietošana 12. mēnesī demonstrēja būtiskas atšķirības mugurkaula jostas daļas bāzlinijas KMB (+1,52%), salīdzinot ar placebo lietošanu. Šīs KMB izmaiņas bija salīdzināmas ar tām, kas konstatētas, lietojot 20 mg bazedoksifēna monoterapijā (+1,35%), un mazākas par tām, kas konstatētas, lietojot 0,45 mg KE/1,5 mg medroksiprogesteronu (+2,58%) šajā pašā pētījumā.

#### Gados vecāku cilvēku populācija

KE/bazedoksifēns nav pētīts sievietēm no 75 gadu vecuma un vecākām. 2,4% (n = 77) no sievietēm, kuras saņēma KE/20 mg bazedoksifēnu 3. fāzes pētījumos, bija vecumā  $\geq$  65 gadiem. Atšķirības zāļu drošumā un efektivitātē starp > 65 gadus vecām sievietēm un jaunākām sievietēm netika novērotas, taču nevar izslēgt, ka atsevišķas vecākas sievietes var būt jutīgākas pret zālēm.

## Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt DUAVIVE pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās stāvoklim “estrogēnu deficīta simptomu ārstēšana sievietēm pēc menopauzes” (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

KE/bazedoksifēna farmakokinētikas pētījumi tika veikti veselām sievietēm pēc menopauzes, kurām menopauze bija iestājusies dabiskā ceļā vai kurām bija veikta bilaterāla ooforektomija.

Pēc vairākām 0,45 mg KE/20 mg bazedoksifēna devām vidējie līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametri KE un bazedoksifēnam (sākuma stāvoklis koriģēts kopējam estronam) apkopoti tālāk:

#### **Vidējie ± SN stabila stāvokļa farmakokinētikas parametri (n = 24)**

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	AUC <sub>ss</sub> (ng·h/ml)
Bazedoksifēns	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Atbilstoši sākuma stāvoklim koriģēts kopējais estrons	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

## Uzsūkšanās

Pēc vienas KE/bazedoksifēna devas bazedoksifēns un atbilstoši sākuma stāvoklim koriģētais kopējais estrons tika absorbēti ar  $t_{\max}$  attiecīgi apmēram 2 stundas un 8,5 stundas. Vienu KE 0,625 mg/bazedoksifēna 20 mg devu iedzerot kopā ar ēdienu ar augstu tauku saturu, bazedoksifēna  $C_{\max}$  netika ietekmēta, bet AUC palielinājās par apmēram 25%. Uzturs KE ekspozīciju ietekmē ļoti maz vai neietekmē vispār.

KE/bazedoksifēnu var lietot neatkarīgi no maltītēm.

Pēc bazedoksifēna lietošanas monoterapijā tika novērota lineāra koncentrācijas plazmā paaugstināšanās: no 0,5 mg līdz 120 mg pēc vienreizējām devām un no 1 mg līdz 80 mg – pēc vairākām dienas devām. Bazedoksifēna absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 6%.

KE šķīst ūdenī un labi uzsūcas caur gremošanas traktu pēc tam, kad ir izdalījušies no šīs zāļu formas. Estrogēnu devu proporcionalitāte tika pētīta divos KE pētījumos. Devai proporcionāla AUC un  $C_{\max}$  paaugstināšanās tika novērota devu intervālā no 0,3 mg līdz 0,625 mg KE kopējiem (konjugētajam un brīvajam) zirga, atbilstoši sākumā stāvokļa koriģētam kopējam estronam un atbilstoši sākuma stāvokļa koriģētam nekonjugētam estronam.

## Izkliede

KE un bazedoksifēna izkliede pēc KE/bazedoksifēna ievadīšanas nav pētīta.

Pēc 3 mg bazedoksifēna ievadīšanas intravenozi monoterapijā izklijes tilpums ir 14,7 ± 3,9 l/kg. Bazedoksifēns ir izteikti (98–99%) saistīts ar plazmas proteīniem *in vitro*, taču nesaistās ar dzimumhormonu saistītā globulīnu (SHBG).

Eksogēnie estrogēni tiek metabolizēti līdzīgā veidā kā endogēnie estrogēni. Estrogēni plaši izklijējas organismā un lielākā koncentrācijā parasti atrodami dzimumhormonu mērķorgānos. Asinīs cirkulējošie estrogēni lielā mērā saistīti ar SHBG un albumīnu.

## Biotransformācija

KE un bazedoksifēna metabolā dispoziģija pēc KE/bazedoksifēna lietošanas nav pētīta.

Eksogēnie estrogēni tiek metabolizēti tādā pašā veidā kā endogēnie estrogēni. Cirkulējošie estrogēni ir dinamiskā savstarpējo metabolo konversiju līdzsvarā.  $17\beta$  estradiols atgriezeniski tiek pārvērsts estronā, un abi var tikt pārvērsti estriolā, kas ir galvenais metabolīts urīnā. Būtiska cirkulējošo estrogēnu daļa sievietes organismā pēc menopauzes pastāv sulfātu konjugātu un jo īpaši estrona sulfāta formā, kas kalpo par cirkulējošu rezervuāru aktīvāku estrogēnu veidošanai.

Bazedoksifēna metabolā dispozīcija sievietēm pēc menopauzes tika noteikta, perorāli ievadot 20 mg radioloģiski iezīmēta bazedoksifēna. Bazedoksifēns intensīvi metabolizējas sievietes organismā. Glikuronizācija ir galvenais metabolisma ceļš. Novērojumi liecina, ka P450 mediēts metabolisms ir minimāls vai tā nav vispār. Bazedoksifēna-5-glikuronīds ir galvenais cirkulējošais metabolīts. Šā glikuronīda koncentrācija plazmā ir apmēram 10 reizes augstāka nekā neizmainīta bazedoksifēna koncentrācija.

### Eliminācija

Pēc vienas KE/bazedoksifēna devas atbilstoši sākuma stāvoklim koriģētais kopējais estrons (pārstāv KE) tiek eliminēts apmēram 17 stundu pusperiodā. Bazedoksifēna eliminācijas pusperiods ir apmēram 30 stundas. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija, zāles ievadot reizi dienā, tiek sasniegta lietošanas otrajā nedēļā.

KE sastāvdaļas -  $17\beta$  estradiols, estrons un estriols - tiek izdalītas ar urīnu, kopā ar glikuronīdiem un sulfātu konjugātiem.

Bazedoksifēna klīrenss ir  $0,4 \pm 0,1$  l/h/kg pēc i.v. ievadīšanas. Radioloģiski iezīmēta bazedoksifēna galvenais ekskrecijas ceļš ir fekālijas, mazāk par 1% devas tiek izvadīta ar urīnu.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecākas patientes*

KE/bazedoksifēna farmakokinētika sievietēm, kuras ir vecākas par 75 gadiem, nav noteikta. Vienas 20 mg bazedoksifēna devas farmakokinētika tika vērtēta pētījumā ar 26 veselām sievietēm pēc menopauzes. Kopumā, salīdzinot ar 51 līdz 64 gadus vecām sievietēm ( $n = 8$ ), sievietēm vecumā no 65 līdz 74 gadiem ( $n = 8$ ) konstatēja AUC palielināšanos 1,5 reizes, bet sievietēm  $> 75$  gadu vecumā ( $n = 8$ ) konstatēja AUC palielināšanos 2,6 reizes. Palielināšanās, visticamāk, saistīta ar izmaiņām aknu funkcijās.

#### *Nieru funkciju traucējumi*

KE/bazedoksifēna farmakokinētika pacientēm ar nieru funkciju traucējumiem nav noteikta. Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati ( $n = 5$ ) par bazedoksifēna farmakokinētiku vidēji smagu nieru funkciju traucējumu (kreatinīna klīrenss  $< 50$  ml/min) gadījumā. Šīs personas saņēma vienu 20 mg bazedoksifēna devu. Ar urīnu tiek eliminēts nenozīmīgs ( $< 1\%$ ) bazedoksifēna daudzums. Nieru funkciju traucējumi bazedoksifēna farmakokinētiku ietekmēja maz vai neietekmēja vispār.

#### *Aknu funkciju traucējumi*

KE/bazedoksifēna farmakokinētika sievietēm ar aknu funkciju traucējumiem nav noteikta.

Vienas 20 mg bazedoksifēna devas dispozīcija sievietēm ar aknu funkciju traucējumiem (*Child–Pugh* klase A [ $n = 6$ ], B [ $n = 6$ ] un C [ $n = 6$ ]) tika salīdzināta ar sievietēm ar normāliem aknu funkciju rādītājiem ( $n = 18$ ). Kopumā sievietēm ar aknu funkciju traucējumiem konstatēja AUC palielināšanos apmēram 4,3 reizes, salīdzinot ar kontroles grupas dalībniecēm. KE/bazedoksifēna farmakokinētika sievietēm ar aknu mazspēju nav noteikta. KE/bazedoksifēna lietošana šajā populācijā ir kontrindicēta (skatīt 4.2., 4.3., un 4.4. apakšpunktu).

#### *Ķermeņa masas indekss (ĶMI)*

Farmakokinētikas pētījumā ( $n = 24$ ) ĶMI maz ietekmēja KE un bazedoksifēna sistēmisko iedarbību.



### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitātes, mutagenitātes un fertilitātes traucējumu pētījumi ar KE/bazedoksifēnu nav veikti. Apkopotie dati ir no rezultātiem, kādi iegūti pētījumos ar bazedoksifēnu.

6 mēnešus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēnām peļu mātītēm, kas saņēma 150 vai 500 mg/kg/dienā, novēroja paaugstinātu saslimstību ar labdabīgiem olnīcu granulozo šūnu audzējiem. Bazedoksifēna sistēmiskā iedarbība uz organismu (AUC) šajās grupās bija attiecīgi 35 reizes un 69 reizes lielāka nekā sievietēm pēc menopauzes, kuras 14 dienas saņēma 20 mg/dienā.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurku mātītēm, kas uztura veidā saņēma 0,03% vai 0,1%, novēroja paaugstinātu saslimstību ar labdabīgiem olnīcu granulozo šūnu audzējiem. Bazedoksifēna sistēmiskā iedarbība uz organismu (AUC) šajās grupās bija attiecīgi 2,6 reizes un 6,6 reizes lielāka nekā sievietēm pēc menopauzes, kuras 14 dienas saņēma 20 mg/dienā.

Bazedoksifēnu saņēmušo peļu un žurku mātītēm novērotie labdabīgie granulozo šūnu audzēji ir dzīvnieku klasei specifisks SERM efekts, kas saistīts ar tā farmakoloģiju grauzēju organismā, ja tie zāles saņem dzīves reproduktīvās daļas laikā, kad viņu olnīcas ir funkcionālas un reaģē uz hormonu stimuliem.

Bazedoksifēns žurku tēviņiem izraisīja kortikomedulāro nefrokalcinozi un pastiprināja spontāno hronisko progresīvo nefropātiju (HPN). Urīna parametri bija patoloģiski izmainīti. Ilgstošos pētījumos nieru audzēji (adenomas un karcinomas) attīstījās neatkarīgi no devas, visticamāk, šāda hroniska nieru bojājumu rezultātā. Tā kā hroniska progresējoša nefropātija un kortikomedulāra nefrokalcinoze, visticamāk, ir žurkām specifiskas nefropātijas, šī atrade droši vien nav būtiska cilvēkiem. 2 gadus garā kancerogenitātes pētījumā žurku uzturam perorāli pievienots bazedoksifēns 0%, 0,003%, 0,01%, 0,03% vai 0,1% attiecīgi radīja ekspozīcijas attiecību no 0,05 līdz 4 reizēm tēviņiem un no 0,26 līdz 6,61 reizēm mātītēm. Turklāt atbilstoši virsmas laukumam aprēķinātas devas (mg/m<sup>2</sup>) radīja attiecīgi no 0,6 līdz 22 reizēm lielāku iedarbību tēviņiem un no 1,0 līdz 29 reizēm mātītēm, salīdzinot ar 20 mg klīnisko devu.

Nieru šūnu karcinomas tika novērotas 18 mēnešus garā kaulu efektivitātes pētījumā vecām *cynomolgus* pērtiķu mātītēm pēc ovariektomijas. Šie audzēji tiek uzskatīti par spontānām nieru šūnu karcinomām, ko novēro attīstāmajās vecām primātu mātītēm, bet diez vai ir būtiski cilvēkiem. Perorāli ievadīts bazedoksifēns (0; 0,2; 0,5; 1; 5 vai 25 mg/kg/dienā) pērtiķiem radīja no 0,05 līdz 16,3 reizēm lielāku iedarbību, un, atbilstoši virsmas laukumam ( ) nodrošināja apmēram no 0,2 līdz 24 reizes lielākas devas, salīdzinot ar 20 mg klīnisko devu.

Bazedoksifēns vairāku testu sērijā neuzrādīja genotoksiskas un mutagēnas īpašības, piemēram, baktēriju reverso mutāciju *in vitro* analīzē, zīdītāju šūnu tiešo mutāciju analīzē timidīna kināzes (TK+/-) lokusā L5178Y peļu limfomas šūnās *in vitro*, hromosomu aberāciju analīzē Ķīnas kāmju olnīcu (CHO) šūnās *in vitro* un peļu mikro kodolu analīzē *in vivo*.

Reproduktīvās toksicitātes un fertilitātes traucējumu pētījumi ar konjugātiem estrogēniem (KE)/bazedoksifēnu nav veikti. Apkopotie dati ir no rezultātiem, kādi iegūti pētījumos ar bazedoksifēnu.

Pētījumos ar bazedoksifēnu trušu mātītēm, kas saņēma toksisku devu ( $\geq 0,5$  mg/kg/dienā (1,5 reizes lielāka iedarbība par iedarbību uz cilvēka organismu)), novēroja abortu pieaugumu, bet augļiem – palielinātu sirds (kambaru starpsienas defektu) un skeleta (pārkaulošanās aizkavēšanās, deformēti vai nepareizi izvietoti galvenokārt mugurkaula un galvaskausa kauli) anomāliju sastopamību. Žurku barošana ar bazedoksifēnu mātēm toksiskā devā  $\geq 1$  mg/kg/dienā ( $\geq 0,4$  cilvēka devas pret ķermeņa virsmas laukumu) samazināja dzīvi dzimušo skaitu un/vai to ķermeņa masu. Anomālijas augļu attīstībā netika konstatētas.

Žurku mātītēm pirms pārošanas ar zāles nesaņēmušiem tēviņiem un tās laikā katru dienu ievadīja 0,3–30 mg/kg (0,15–14,6 reizes vairāk par cilvēka devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, mg/m<sup>2</sup>

[20 mg/kg deva cilvēkiem ir 12,3 mg/m<sup>2</sup>]. Negatīvas riesta ciklu un fertilitātes izmaiņas bija vērojamas visās bazedoksifēnu saņēmušo mātišu grupās.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Konjugēto estrogēnu tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Pulverveida celuloze  
Hipromeloze 2208 (100000 mPa•s)  
Magnija stearāts  
Kalcija fosfāts

#### Inerts pildvielas pārklājums

Saharoze  
Mikrokristāliskā celuloze  
Hidroksipropilceluloze  
Hipromeloze 2910 (6 mPa•s) (E464)  
Hipromeloze 2910 (15 mPa•s)  
Makrogols 400

#### Bazedoksifēna aktīvais pārklājums

Saharoze  
Hipromeloze 2910 (3 mPa•s)  
Saharozes monopalmitāts  
Askorbīnskābe

#### Krāsainais pārklājums

Hipromeloze 2910 (6 mPa•s)  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 400  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

#### Caurspīdīgais pārklājums

Hidroksietilceluloze  
Povidons (E1201)  
Polidekstroze (E1200)  
Šķidrās maltīts  
Poloksamērs 188

#### Uzdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)  
Izopropilspirts  
Propilēnglikols (E1520)  
Hipromeloze 2910 (6 mPa•s)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Pēc blistera maisiņa atvēršanas izlietot 60 dienās.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

UPVH/monohlortrifluoretilēna blisteriepakojumi ar 28 ilgstošās darbības tabletēm.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/960/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2014. gada 16. decembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Īrija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes

Conjugated oestrogens/bazedoxifene

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 0,45 mg konjugētu estrogēnu un bazedoksifēna acetātu, kas atbilst 20 mg bazedoksifēna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī: laktozi, saharozi, polidekstrozi un šķidro maltītu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

**Tableti norīt veselu.**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.



Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**Pēc blistera maisiņa atvēršanas izlietot 60 dienās.**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/960/001 28 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

DUAVIVE 0,45/20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **BLISTERA MAISIŅŠ**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes

Conjugated oestrogens/bazedoxifene

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 0,45 mg konjugētu estrogēnu un bazedoksifēna acetātu, kas atbilst 20 mg bazedoksifēna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī: laktozi, saharozi, polidekstrozi un šķidro maltītu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

**Tableti norīt veselu.**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pēc blistera maisiņa atvēršanas izlietot 60 dienās.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/960/001 28 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA UN PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes

Conjugated oestrogens/bazedoxifene

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Pfizer

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### DUAVIVE 0,45 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes Conjugated oestrogens/Bazedoxifene

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir DUAVIVE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DUAVIVE lietošanas
3. Kā lietot DUAVIVE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DUAVIVE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir DUAVIVE un kādam nolūkam to lieto

DUAVIVE ir zāles, kas satur divas aktīvās vielas- konjugētos estrogēnus un bazedoksifēnu. Konjugētie estrogēni ir zāles, kas pieder hormonu aizstājējterapijas (HAT) grupai. Bazedoksifēns pieder nehormonālu zāļu grupai, ko sauc par selektīvajiem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM).

DUAVIVE izmanto sievietēm ar saglabātu dzemdi, kurām kopš pēdējām dabiskajām menstruācijām ir pagājuši vismaz 12 mēneši.

DUAVIVE lieto:

#### Simptomu atvieglošanai, kas attīstās pēc menopauzes

Menopauzes laikā sievietes organisma saražotā estrogēna daudzums strauji samazinās. Tas var izraisīt tādus simptomus kā karsta seja, kakls un krūšu kurvī ("karstuma viļņi"). DUAVIVE atvieglo šos simptomus, kas attīstās pēc menopauzes. Šīs zāles Jums parakstīs tikai tad, ja simptomi nopietni apgrūtina Jūsu ikdienas dzīvi, un ārsts nosaka, ka cita veida HAT nav Jums piemērota.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms DUAVIVE lietošanas

##### **Slimību vēsture un regulāras veselības pārbaudes**

DUAVIVE lietošana rada risku, kas jāņem vērā, lemjot par tā lietošanas sākšanu vai turpināšanu.

DUAVIVE lietošana sievietēm pēc priekšlaicīgas menopauzes (olnīcu mazspējas un operācijas dēļ) nav pētīta.

Pirms sāksiet lietot šīs zāles, ārsts izjautās Jūs par Jūsu un Jūsu ģimenes slimības vēsturi. Jūsu ārsts var izlemt veikt fiziskos izmeklējumus. Tie var būt krūšu izmeklēšana un/vai nepieciešamības gadījumā iekšēja izmeklēšana, kā arī izmeklējumi gadījumā, ja esat par kaut ko noraizējies. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir medicīniskas problēmas vai slimības.

Pēc zāļu lietošanas uzsākšanas Jums būs regulāri (vismaz reizi gadā) jāapmeklē ārsts, lai veiktu veselības pārbaudes. Šo pārbaūžu laikā izrunājiet ar savu ārstu par ieguvumu un riskiem, ja turpināsiet lietot DUAVIVE. Jums ir ieteicams:

- regulāri veikt krūšu pārbaudes un dzemdes kakla uztriepes, kā to ir ieteicis ārsts;
- regulāri pārbaudīt krūtis, lai pamanītu tādas izmaiņas kā bedrīšu parādīšanās ādā, krūtsgalu izmaiņas vai bumbuļus, ko varat ieraudzīt vai sataustīt.

### Nelietojiet DUAVIVE šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret konjugētajiem estrogēniem, bazedoksifēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir vai kādreiz ir bijis krūts vēzis, kā arī tad, ja Jūs domājat, ka Jums tas ir.
- Ja Jums ir vai ir bijis pret estrogēniem jutīgs vēzis, piemēram, dzemdes gļotādas (endometrija) vēzis, vai arī Jūs domājat, ka Jums tas ir.
- Ja Jums nesen ir bijusi neizskaidrojama asiņošana no maksts.
- Ja Jums ir pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezīšanās (endometrija hiperplāzija), kas netiek ārstēta.
- Ja Jums ir vai kādreiz ir bijis asins receklis vēnā (tromboze), piemēram, kāju (dziļo vēnu tromboze), plaušu (plaušu embolija) vai acu vēnās.
- Ja Jums ir asinsreces traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna trūkums).
- Ja Jūs slimojat vai nesen esat slimojusi ar slimību, ko izraisa asins recekļi artērijās, piemēram, sirdslēkmi, insultu vai stenokardiju.
- Ja Jūs slimojat vai kādreiz esat slimojusi ar aknu slimību, un Jūsu aknu funkciju testu rezultāti vēl arvien neatbilst normai.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja tā varētu iestāties vai ja Jūs barojat bērnu ar krūti.
- Ja Jums ir reta asins slimība, tā sauktā porfīrija, kas ir iedzimta (pārmantota).

Ja Jūs neesat pārliecināta par kādu no iepriekšminētajiem punktiem, **aprunājieties ar savu ārstu** pirms šo zāļu lietošanas.

Ja kāds no iepriekš minētajiem stāvokļiem Jums parādās šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izstāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi kāda no šeit nosauktajām problēmām, jo DUAVIVE lietošanas laikā tās var atjaunoties vai pasliktināties. Jums ārsts būs jāapmeklē biežāk, lai veiktu veselības pārbaudes, ja uz Jums attiecas:

- fibroīdi Jūsu dzemdē;
- dzemdes gļotādas audu augšana ārpus dzemdes (endometrioze) vai pārmērīga dzemdes gļotādas augšana (endometrija hiperplāzija) anamnēzē;
- paaugstināts asins recekļu attīstīšanās risks (skatīt "Asins recekļi vēnās (tromboze)");
- paaugstināts estrogēnatkarīgu audzēju attīstīšanās risks (piemēram, ja mātei, mātai vai vecmammai ir bijis krūts vēzis);
- augsts asinsspiediens;
- aknu slimība, piemēram, labdabīgs aknu audzējs;
- diabēts;
- žultsakmeņi;
- migrēna vai spēcīgas galvassāpes;
- reta imūnās sistēmas slimība, kas ietekmē daudzus orgānus (sistēmiskā sarkanā vilkēde, SSV);
- krampju lēkmes (epilepsija);
- astma;
- slimība, kas ietekmē bungādiņas un dzirdi (otoskleroze);
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- šķidruma aizture sirds vai nieru slimību dēļ.

## **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Nekavējoties pārtrauciet lietot DUAVIVE un dodieties pie ārsta**

Ja Jūs novērojat jebko no tālāk minētā:

- jebkuru no apakšpunktā “Nelietojiet DUAVIVE šādos gadījumos” minētajiem stāvokļiem;
- ādas vai acu baltumu dzelti. Tas var liecināt par aknu slimību;
- ļoti paaugstinātu asinsspiedienu (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
- migrēnas tipa galvassāpes, ko izjūtat pirmo reizi;
- Jums iestājas grūtniecība;
- Jūs pamanāt simptomus, kas liecina par asins recekli, piemēram, sāpīgs kāju pietūkums un apsārtums, pēkšņas sāpes krūtīs vai apgrūtināta elpošana. Sīkāku informāciju skatīt “Asins recekļi vēnās (tromboze)”.

## **DUAVIVE un vēzis**

### ***Dzemes gļotādas pārmērīga sabiezēšana (endometrija hiperplāzija) un dzemes gļotādas vēzis (endometrija vēzis)***

Jūsu zāles satur divas vielas- konjugētos estrogēnus un bazedoksifēnu, un tās izmanto, lai ārstētu sievietes ar saglabātu dzemdi.

Ja Jūs lietojat DUAVIVE, nelietojiet papildu estrogēnus, jo tas var paaugstināt endometrija hiperplāzijas riska pakāpi.

Ja sākas starpmenstruāla asiņošana no maksts, **iespējami drīz dodieties pie ārsta!**

### ***Krūts vēzis***

Pierādījumi liecina, ka estrogēnu lietošana HAT monoterapijā, iespējams, paaugstina krūts vēža risku. Augstāks risks ir atkarīgs no tā, cik ilgstoši Jūs lietojat HAT. Papildu riska iespējamība parādās dažu gadu laikā. Kaut gan riska iespējamība atgriežas normas robežās dažu gadu laikā (lielākais 5 gadi) pēc terapijas pārtraukšanas. Sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu HAT monoterapijā 5 gadus, krūts vēža risks nepaaugstinās vai paaugstinās tikai nedaudz.

DUAVIVE ietekme uz krūts vēzi nav zināma.

**Regulāri pārbaudiet krūtis. Nekavējoties dodieties pie ārsta, ja konstatējat kādas izmaiņas, piemēram:**

- bedrītes ādā,
- krūtsgala izmaiņas,
- bumbuļus, ko var ieraudzīt vai sataustīt.

### ***Olnīcu vēzis***

Olnīcu vēzis ir novērojams reti — daudz retāk nekā krūts vēzis. Tikai estrogēnu saturošu HAT lietošana ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža saslimšanas risku.

Risks saslimt ar olnīcu vēzi mainās līdz ar vecumu. Piemēram, sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelieto HAT, 5 gadu laikā sagaidāmais olnīcas vēža diagnosticēšanas gadījumu skaits ir apmēram 2 sievietes no 2000. Sievietēm, kuras lietoja HAT 5 gadus, sagaidāmais gadījumu skaits ir 3 gadījumi uz 2000 lietotājām (t.i., apmēram 1 papildu gadījums). Šaubu gadījumā konsultējieties ar savu ārstu.

DUAVIVE ietekme uz olnīcu vēža risku nav zināma.



## **DUAVIVE un Jūsu sirds un asinsrite**

### ***Asins recekļi vēnās (tromboze)***

DUAVIVE var palielināt varbūtību, ka veidosies asins recekļi.

Estrogēnu un bazedoksifēna lietošana monoterapijā palielina risku, ka vēnās veidosies asins recekļi (to sauc arī par dziļo vēnu trombozi jeb DVT), īpaši šo zāļu lietošanas pirmajā gadā.

Asins recekļi var radīt draudus un, ja kāds nokļūst plaušās, tas var izraisīt sāpes krūšu kurvī, elpas trūkumu, kolapsu un pat nāvi.

Varbūtība, ka vēnā veidosies asins receklis, palielinās līdz ar vecumu, kā arī gadījumā, ja uz Jums attiecas kāds no šiem faktoriem. Informējiet savu ārstu, ja uz Jums attiecas kāds no šiem faktoriem:

- Jūs ilgstoši neesat staigājusi lielas operācijas, traumas vai slimības dēļ (skatīt arī 3. punktu „Ja Jums ir iepļānota operācija”);
- Jums ir nopietnas liekā svara problēmas ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ );
- Jums ir asinsreces problēmas, kas ilgstoši jāārstē ar zālēm, kas novērš asins recekļu veidošanos;
- kādam no Jūsu tuviem ģimenes locekļiem ir bijuši asins recekļi kājās, plaušās vai citos orgānos;
- Jums ir sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV);
- Jums ir vēzis.

**Ja kaut kas no šeit nosauktā attiecas uz Jums**, aprunājieties ar ārstu, lai noskaidrotu, vai lietot šīs zāles.

### ***Sirds slimība (sirdslēkme)***

Nav pierādījumu par to, ka HAT varētu novērst sirdslēkmi. Randomizētu, kontrolētu pētījumu dati neatklāja palielinātu koronāro artēriju slimības risku tām sievietēm ar izoperētu dzemdi, kuras lieto tikai estrogēnus.

### ***Insults***

Insulta risks ir apmēram 1,5 reizes lielāks tām sievietēm, kuras lieto HAT, nekā tām, kuras nelieto. Papildu insulta gadījumu skaits HAT lietošanas dēļ paaugstinās ar vecumu.

Sievietēm pēc 50 gadu vecuma, kuras nelieto HAT, vidēji 8 no 1000 sievietēm var būt insults 5 gadu laikā. Sievietēm pēc 50 gadu vecuma, kuras lieto HAT, vidēji 11 gadījumos no 1000 lietotājām var būt insults 5 gadu laikā (t.i. 3 papildu gadījumi).

DUAVIVE ietekme uz insulta risku nav zināma.

Citi faktori, kas var palielināt insulta risku:

- novecošana;
- augsts asinsspiediens;
- smēķēšana;
- pārāk liels alkohola patēriņš;
- neregulāra sirdsdarbība.

Ja Jūs esat noraizējies par kādu no šiem faktoriem, aprunājieties ar ārstu, lai noskaidrotu, vai Jums jālieto šīs zāles.

### ***Citi stāvokļi***

Ārsts, iespējams, vēlēšies uzraudzīt Jūsu veselības stāvokli, ja Jums ir kāds no šiem stāvokļiem:

- nieru problēmas;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs pirms terapijas uzsākšanas;
- aknu problēmas;

- astma;
- krampju lēkmes (epilepsija);
- migrēna;
- sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV – reta imūnās sistēmas slimība, kas ietekmē daudzus orgānus);
- šķidruma aizture.

Estrogēnu lietošana nenovērsīs atmiņas zudumu. Ir iegūti zināmi pierādījumi, ka sievietēm, kuras estrogēnu terapiju uzsāk pēc 65 gadu vecuma, atmiņas zuduma risks ir lielāks. Jautājiet padomu ārstam.

### **Citas zāles un DUAVIVE**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojusi pēdējā laikā, arī par bezrecepšu zālēm, ārstniecības augu līdzekļiem un citiem dabiskiem preparātiem.

Citas zāles DUAVIVE iedarbību var ietekmēt tieši tāpat, kā DUAVIVE var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Īpaši svarīgi ir izstāstīt ārstam, ja lietojat:

- pretkrampju līdzekļus (izmanto epilepsijas ārstēšanai, piemēram, fenobarbitālu, fenitoīnu, karbamazepīnu);
- zāles pret infekcijām (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, nevirapīnu, efavirenzu, eritromicīnu, ketokonazolu, ritonavīru, nelfinavīru, klaritromicīnu, itrakonazolu);
- ārstniecības augu līdzekļus, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*).

### **DUAVIVE kopā ar dzērienu**

Nelietojiet šīs zāles ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu, jo tas var palielināt blakusparādību iespējamību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai tikai sievietēm pēc menopauzes. Nelietojiet zāles, ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav zināms, ka DUAVIVE ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties miegains, Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Ziņojumos minēts, ka šo zāļu sastāvdaļa bazedoksifēns izraisa tādas redzes problēmas kā neskaidra redze. Ja tā notiek, Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, līdz ārsts Jums pateiks, ka tas ir droši.

### **DUAVIVE satur laktozi, saharozi, polidekstrozi un šķidro maltītu**

Šīs zāles satur laktozi (monohidrāta formā), saharozi, glikozi (polidekstrozes un šķidrā maltīta sastāvā) un sorbītu (polidekstrozes sastāvā) (dažādu cukuru veidus). Ja Jūsu ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir kādu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot DUAVIVE**

Jūsu ārsts centīsies Jums parakstīt vismazāko devu, kas Jūsu simptomus izārstētu iespējami īsākā laikā. Izstāstiet ārstam, ja domājat, ka deva ir pārāk spēcīga vai pārāk vāja.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles ir jāturpina lietot tik ilgi, cik ārsts to ir noteicis. Lai šīs zāles iedarbotos, tās ir jālieto katru dienu, kā parakstīts.

- Ieteicamā deva ir viena tablete vienu reizi dienā. Norijiet tableti nesakošļājot, uzdzerot glāzi ūdens.
- Tableti drīkst lietot jebkurā dienas laikā neatkarīgi no maltītēm; tomēr ieteicams tabletes lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā, jo tas palīdzēs atcerēties par zāļu lietošanu.

### **Ja Jums ir ieplānota operācija**

Ja Jums ir plānota operācija, pastāstiet ķirurgam, ka lietojat DUAVIVE. Iespējams, Jums būs jāpārtrauc DUAVIVE lietošana apmēram 4 līdz 6 nedēļas pirms operācijas, lai samazinātu asins recekļu veidošanās risku (skatīt 2. punktu "Asins recekļi vēnās"). Jautāriet ārstam, kad varēsiet atsākt šo zāļu lietošanu.

### **Ja esat lietojusi DUAVIVE vairāk nekā noteikts**

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojusi pārāk daudz tablešu, Jums, iespējams, būs slikta dūša vai vemšana. Jums, iespējams, būs jutīgas krūtis, reibonis, sāpes vēderā, miegainība/vājums vai īslaicīga asiņošana no maksts.

### **Ja esat aizmirsusi lietot DUAVIVE**

Ja esat aizmirsusi lietot tableti, iedzeriet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis laiks nākamās tabletes lietošanai, izlaidiet aizmirsto tableti un lietojiet tikai nākamo paredzēto tableti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

### **Ja pārtraucat lietot DUAVIVE**

Ja nolemjat pārtraukt šo zāļu lietošanu pirms nozīmētā terapijas kursa beigām, Jums ir vispirms jāaprunājas ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pārtrauciet lietot DUAVIVE un dodieties pie ārsta, ja attīstās kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:**

**Retāk** (var attīstīties 1 cilvēkam no 100):

- ja Jums sākas migrēnas tipa galvassāpes vai stipras galvassāpes.

**Reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000):

- ja Jums ir simptomi, kas liecina par asins recekli, piemēram, sāpīgs kāju pietūkums un apsārtums, pēkšņas sāpes krūšu kurvī vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jums ir simptomi, kas liecina par asins recekli acī (tīklenes vēnā), piemēram, vienpusēji redzes traucējumi, ieskaitot redzes zudumu, kā arī sāpes acī un acs pietūkums, īpaši, ja tas notiek pēkšņi;
- smaga alerģiska reakcija – simptomi var būt pēkšņa sēkšana un sāpes vai spiediena sajūta krūšu kurvī, acs plakstiņu, sejas, lūpu, mutes, mēles un rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana, kolapss;
- ja Jums ir acu, deguna, lūpu, mutes, mēles un rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana, smags reibonis vai ģīboņi, izsitumi uz ādas (angioneirotiskās tūsкас simptomi);

- ja Jums ir pankreatīta simptomi, piemēram, spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā, kas var izplatīties uz muguru un kam var pievienoties vēdera pietūkums, drudzis, slikta dūša un vemšana;
- pēkšņas sāpes vēderā un koši sarkanas asinis izkārnījumos (ar vai bez caurejas), kā iemesls ir pēkšņa zarnas barojošās artērijas bloķēšanās (išēmiskais kolīts);
- sirdslēkmes simptomi – parastie simptomi ir sāpes, ieskaitot sāpes krūšu kurvī, kas izplatās uz žokli, kaklu un augšdelmu. Papildus sāpēm, iespējams, pastiprināsies arī svīšana, būs grūti elpot, iestāsies vājums, slikta dūša un ģībonis.

**Ļoti reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10000):

- ļoti paaugstināts asinsspiediens (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
- daudzformu eritēma: simptomi var būt izsitumi uz ādas ar sārtām vai sarkanām pūītēm, īpaši uz plaukstām un pēdu apakšējām virsmām, kas var izčūlot. Jums var būt arī čūlas mutē, acīs un uz dzimumorgāniem, kā arī drudzis.

**Nav zināmi** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- acu blakusparādības (ņirboņa vai gaismas zibšņi acīs, sašaurināts redzes lauks un acs vai acs plakstiņa tūska).

### **Citas blakusparādības**

**Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- abdominālas sāpes (sāpes vēderā).

**Bieži** (var attīstīties 1 cilvēkam no 10):

- muskuļu spazmas (arī kāju krampji);
- aizcietējums;
- caureja;
- slikta dūša;
- “piena sēnīte” (maksts raugu infekcija);
- triglicerīdu (taukaino vielu asinīs) līmeņa paaugstināšanās.

**Retāk** (var attīstīties 1 cilvēkam no 100):

- žultspūšļa slimības (piem., žultsakmeņi, žultspūšļa iekaisums (holecistīts)).

Tālāk nosauktās blakusparādības ir novērotas, ja lietoti konjugētie estrogēni un/vai bazedoksifēns (šo zāļu aktīvās vielas) kopā vai atsevišķi, un tās ir iespējamās arī tad, ja lieto šīs zāles:

**Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- karstuma viļņi;
- muskuļu krampji;
- redzams sejas, roku, kāju, pēdu vai potīšu pietūkums (perifēra tūska).

**Bieži** (var attīstīties 1 cilvēkam no 10):

- krūšu sāpīgums, krūšu jutīgums, pietūkušas krūtis;
- izdalījumi no krūtsgaliem;
- sāpes locītavās;
- alopēcija (matu zudums);
- ķermeņa masas izmaiņas (palielināšanās vai samazināšanās);
- aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās (nosakāmi parastajos aknu funkciju testos);
- sausa mute;
- miegainība;
- nātrene (urtikārija);
- izsitumi;
- nieze.

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- maksts iekaisums;
- izdalījumi no maksts;
- dzemdes kakla erozija, kas atklāta medicīniskajā apskatē;
- asins receklis kāju vēnās;
- asins receklis plaušās;
- asins receklis vēnā acs aizmugurē (tīklenes vēnā), kas var izraisīt redzes zudumu;
- nelabums (slikta dūša);
- galvassāpes;
- migrēna;
- reibonis;
- garastāvokļa izmaiņas;
- nervozitāte;
- depresija;
- atmiņas zudums (demence);
- izmaiņas interesē par dzimumattiecībām (pastiprināts vai pavājināts libido);
- ādas krāsas izmaiņas uz sejas vai citām ķermeņa daļām;
- pastiprināta matu augšana;
- apgrūtināta kontaktlēcu lietošana.

**Reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000):

- sāpes iegurnī;
- izmaiņas krūts audos;
- vemšana;
- aizkaitināmība;
- ietekme uz to, kā tiek kontrolēts cukura (glikozes) līmenis asinīs, arī paaugstināts glikozes līmenis asinīs;
- astmas pasliktināšanās;
- epilepsijas (krampju) pastiprināšanās;
- labdabīgas meningiomas, neļaudabīga audzēja attīstība uz apvalkiem ap galvas smadzenēm vai muguras smadzenēm.

**Ļoti reti** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10000):

- sāpīgi sarkani izciļņi uz ādas;
- horejas pasliktināšanās (ja slimojat ar šo neiroloģisko slimību, ko raksturo patvaļīgas ķermeņa spazmatiskas kustības);
- aknu hemangiomas, labdabīga aknu audzēja, palielināšanās;
- zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija); ļoti iespējams, ka simptomu, kas norādītu, ka asinīs ir maz kalcija, nebūs, taču, ja hipokalcēmija būs smaga, Jūs, iespējams, jutīsiet nogurumu, sliktu pašsajūtu, depresiju un dehidratāciju. Tam var pievienoties sāpes kaulos un sāpes vēderā. Var izveidoties nierakmeņi, kas radīs asas sāpes muguras vidusdaļā (nieru kolikas);
- porfīrijas, retas asins slimības, kas ir iedzimta (pārmantota), pasliktināšanās.

**Nav zināmi** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība);
- acu sausums, sāpes acīs, samazināts redzes asums, redzes traucējumi, blefarospazms (patoloģiska, nekontrolējama mirkšķināšana vai plakstiņu spazmas).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt DUAVIVE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pēc blistera maisiņa atvēršanas izlietot 60 dienās.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko DUAVIVE satur

Aktīvās vielas ir konjugētie estrogēni un bazedoksifēns. Katra tablete satur 0,45 mg konjugētu estrogēnu un bazedoksifēna acetātu, kas atbilst 20 mg bazedoksifēna.

Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, saharoze, saharozes monopalmitāts, polidekstroze (E1200) un šķidrāis maltīts (skatīt 2. punktu), mikrokristāliskā celuloze, pulverveida celuloze, hidroksipropilceluloze, hidroksietilceluloze, magnija stearāts, askorbīnskābe, hipromeloze (E464), povidons (E1201), poloksamērs 188, kalcija fosfāts, titāna dioksīds (E171), makrogols 400, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), izopropilspirts un propilēnglikols (E1520).

### DUAVIVE ārējais izskats un iepakojums

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg ilgstošās darbības tablete ir sārsa, ovāla tablete, kurai vienā pusē uzdrukāts “0.45/20”.

Tabletes tiek piegādātas UPVH/monohlortrifluoretilēna blisteriepakojumos ar 28 tabletēm.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **Beļģijā / Belgique / Belgien**

Pfizer SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas

Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

**България**

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

**Česká Republika**

Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Télf.: +34 91 321 06 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.